

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

Adiponectin 在癌症病人體重減輕之研究

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-002-262-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院家庭醫學科

計畫主持人：陳慶餘

共同主持人：莊立民

計畫參與人員：蔡兆勳 陳素秋

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 31 日

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

## 脂締素(Adiponectin)在癌症病人體重減輕之研究

計畫類別：  個別型計畫       整合型計畫

計畫編號：NSC 93-2314-B-002-262

執行期間： 93 年 8 月 1 日至 94 年 7 月 31 日

計畫主持人：陳慶餘 教授

共同主持人：莊立民 教授

計畫參與人員：蔡兆勳 醫師、陳素秋 副教授

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告       完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年  二年後可公開查詢

執行單位：國立台灣大學醫學院家庭醫學科

中 華 民 國      94 年 10 月 31 日

## 一、中英文摘要

### 研究目的

體重減輕是癌症病人常見的問題。嚴重的體重減輕更是癌症預後不良的重要因素。造成癌症病人體重減輕的機轉，目前認為細胞激素扮演重要的角色。脂締素主要是由脂肪細胞製造的蛋白質，跟醣類與脂肪的代謝有關，可以促進胰島素的敏感度，同時具有抗發炎的作用。一般人體血中的脂締素濃度跟身體質量指數呈負相關。本研究目的是要探討癌症病人血中脂締素的濃度與癌症病人體重變化、身體功能、器官衰竭程度及存活期之關係，藉以瞭解脂締素在癌症病人體重減輕的可能角色。

### 研究方法

以某醫學中心癌症病人為對象，進行前瞻性研究，記錄病人的基本資料、理學檢查及實驗室檢查結果，同時測定血中脂締素的濃度。所得資料以 SPSS 12.0 統計軟體進行分析。

### 結果

本研究共收集 95 位病人，男性 55 人(57.9%)，女性 40 人(42.1%)。平均年齡 61.20 歲。癌症種類以肝癌 52 人(54.8%)最多。收按時意識狀態清楚的有 90 人(94.7%)。身體功能狀態(ECOG)1 分的有 26 人(27.7%)，2 分的有 43 人(45.7%)，3 分的有 22 人(23.4%)，4 分的有 3 人(3.2%)。身體質量指數平均為  $22.24 \pm 3.82 \text{ kg/m}^2$ 。血中脂締素的平均濃度為  $15.85 \pm 10.33 \mu\text{g/ml}$ 。血中脂締素的濃度跟身體質量指數呈現負相關( $p < 0.05$ )。但針對身體功能較佳不需臥床休息及身體功能較差需臥床休息兩組進一步分析，發現兩組的存活期、體重減少百分比、有無腫瘤轉移、膽紅素、尿素氮、鈉離子、血紅素及白蛋白有顯著差異( $p < 0.05$ )。再分別分析兩組病人血中的脂締素濃度與身體質量指數的關係，在身體功能較佳這組，脂締素的濃度與身體質量指數成負相關( $p < 0.05$ )，但是在身體功能較差這組，脂締素的濃度與身體質量指數無顯著相關。在 31 位有第二次評估測量的病人分析結果發現，身體功能、意識狀態及腎功能隨時間的進行有明顯變差( $p < 0.05$ )。身體質量指數及身體脂肪比例隨疾病的進程有下降趨勢，而且脂締素濃度也有升高的趨勢。

### 討論與結論

身體功能是臨床上重要的指標，因為身體功能明顯跟病人的存活期、體重減少百分比、疾病嚴重程度、器官功能衰竭程度有關。雖然全部病人血中脂締素的濃度跟身體質量指數呈現負相關。但是進一步分析的結果，身體功能較佳的癌症病人，血中脂締素的濃度與身體質量指數之間仍呈現負相關，而在身體功能較差的癌症病人，血中脂締素的濃度與身體質量指數之間並不呈現負相關。又在重覆性測量的分析中發現，身體質量指數有增加現象，而且脂締素濃度也有升高的趨勢，這跟其他研究結果不同，可能是我們的研究對象較為末期的緣故，因此在身體功能較差的癌症病人，影響血中脂締素濃度的因素，除了體重外應還有其他重要因素，值得進一步探討。

關鍵詞：脂締素、身體質量指數、癌症惡病質、身體功能

### Abstract

Body weight loss is the common problem in cancer patients. Severe body weight loss means poor prognosis. Cytokines play important roles in the mechanism of body weight loss in cancer patients. Adiponectin is a adipose tissue-specific protein

with the properties of improving insulin resistance and anti-inflammation. Plasma adiponectin levels are negatively correlated with body mass index. The aim of this study is to investigate the relationship between plasma adiponectin levels and other clinical parameters. There were 95 patients, including 55 male (57.9%) and 40 female (42.1%). Their mean age was 61.2. Liver cancer was the most common disease (54.8%). Most patients had clear consciousness (94.7%). The functional performance scores ranged from ECOG 1 to 4; 26 (27.7%), 43 (45.7%), 22 (23.4%), and 3 (3.2%) respectively. The mean of body mass index was  $22.24 \pm 3.82 \text{ kg/m}^2$ . The mean of plasma adiponectin levels was  $15.85 \pm 10.33 \mu\text{g/ml}$ . Plasma adiponectin levels were negatively correlated with body mass index in all patients ( $p < 0.05$ ). If all patients were divided into two groups according to their ECOG scores, survival, body weight loss percentage, disease status, and levels of bilirubin, BUN, sodium, hemoglobin, and albumin were significantly different between these two groups ( $p < 0.05$ ). In the group with better functional performance, plasma adiponectin levels were negatively correlated with body mass index ( $p < 0.05$ ), however, the relationship disappeared in the other group. In the analysis of repeated measurements, functional performance, conscious levels, and renal function decreased with time ( $p < 0.05$ ). Both BMI and body fat percentage had the tendency of decrease, and plasma adiponectin levels had the same tendency. Functional performance is an important clinical parameter. In terminal cancer patients with poor functional performance, there may be another factors affecting plasma adiponectin levels except body weight.

Key words : adiponectin, body mass index, cancer cachexia, functional performance

## 二、前言

癌症病人常會表現惡病質 (cachexia) 的症狀，特別是胃癌、胰臟癌、肺癌及大腸癌的病人【1】。其嚴重程度不但影響癌症的治療效果、預後及存活時間，更關係著病人的生活品質【2】。癌症惡病質的能量代謝情形不同於飢餓或神經性厭食症；它包括肌肉及脂肪組織的同時退化【3】。癌症惡病質的產生不能單純由噁心、嘔吐或飲食減少解釋。惡病質的原因很複雜，目前普遍認為是由腫瘤本身產生的細胞激素及身體免疫系統與腫瘤間交互作用產生的細胞激素共同造成的代謝異常。因為脂肪組織已被認為是重要的內分泌器官，它能分泌諸多細胞激素(adipocytokine)影響體內的能量代謝。脂締素(adiponectin)，是其中一種重要的細胞激素，在能量平衡及免疫發炎反應方面佔有重要角色。但是它在癌症惡病質的角色尚未瞭解。進一步探討脂締素跟癌症病人體重減輕的關係，將對癌症惡病質的機轉有更清楚的認識。

## 三、研究目的

過去研究發現肥胖的人體內血中脂締素的濃度較正常人為低，經減重後，脂締素的濃度會升高。但脂締素與癌症惡病質病人體重減輕的關係尚未完全了解。本研究的目的是要了解癌症病人血中脂締素濃度跟癌症病人體重變化、身體功能、器官衰竭程度及存活期之關係。

#### 四、文獻探討

##### 1. 體重減輕是癌症惡病質病人在臨床上的重要表現，其可能的原因如下：

###### (1) Anorexia

大部分癌症惡病質病人的食慾都不好，營養攝取較正常狀態時少。可能的原因包括：(1) 身體的因素：如腸阻塞，腸胃道吸收不良，噁心，便秘等；(2) 心理因素：如憂鬱、焦慮或疼痛造成的情緒低落等；(3) 嗎啡、放射線治療或化學治療等引起的副作用。但即使把這些因素控制好，病人仍然會表現食慾不好，或味覺改變的現象，這是腫瘤本身產生的細胞激素或身體與腫瘤間交互作用產生的細胞激素共同造成的【4】。因此攝食量減少是病人體重減輕的重要原因之一。

###### (2) Hypermetabolism

癌症病人的休息能量消耗量 (resting energy expenditure) 差異很大【5】。由惡病質的老鼠模式動物研究可發現動物經由正常代謝階段進到最末期低代謝階段前有一段高代謝階段【6】。雖然在人類還沒有這樣的研究，肺癌或胰臟癌的病人經常發現休息能量消耗量 (resting energy expenditure) 有明顯提高的現象【7】。這是體重下降的第二個原因。

###### (3) Substrate metabolism

一般正常人在飢餓狀態，能量代謝會發生調節現象，會減少能量的消耗，保留蛋白質，以脂肪分解後的脂肪酸和酮體作為主要能量的來源。但在癌症惡病質病人卻沒有這些調節現象，即使攝食減少，能量消耗仍然增加，脂肪及蛋白質持續分解消耗【8】。惡病質代謝異常的表現在葡萄糖方面包括葡萄糖不耐受性(glucose intolerance)，胰島素阻抗(insulin resistance)，葡萄糖生產率(gluconeogenesis)提高，Cori cycle 的活性提高【9】。在脂肪方面包括脂肪分解(lipolysis)速率增加，脂肪合成(lipogenesis)速率降低，lipoprotein lipase 活性減少等【10】。在蛋白質方面，隨著疾病的進展蛋白質的轉換速率(turnover rate)增加，骨骼肌內蛋白質的合成速率減少【11】，肝臟內蛋白質的代謝也發生明顯改變，雖然血中白蛋白(albumin)濃度降低，但它的合成速率可能沒有減少【12】。但是正向急性期反應蛋白質(positive acute phase proteins) 卻明顯增加【13】。這些代謝異常的機轉是急性期反應(acute phase response) 中產生的 cytokines 及腫瘤本身產生的因子所共同主導。而且急性期反應的存在與否跟病人的存活期長短有關【14】。可見急性期反應在惡病質中扮演重要的角色。

##### 2. 脂肪組織在癌症惡病質病人代謝異常的角色

###### (1) A homeostatic cycle for the control of energy balance: the concept of adipostat

身體能量體重的調節包括三大因素：飲食攝取能量(energy intake)、身體消耗能量(energy expenditure)和身體脂肪組織能量的儲存(energy storage)。這三者間形成一個 information flow，即脂肪組織會釋出訊息將儲存脂肪量的多寡傳給大腦以決定是否需要攝食補充能量；另一方面攝食增加也會活化能量消耗系統。以此方式將體重和能量儲存控制在一恆定狀態---adipostat【15】。因此脂肪組織是維持體內能量代謝恆定的重要內分泌器官，目前已經發現脂肪組織會依脂肪儲量的多寡釋放 adipocytokines；如 TNF- $\alpha$ 、leptin、adiponectin(即 apM1)等更是影響代謝異常的重要因素【16】。當這些 cytokines 的釋放不適當或功能無法正常發揮時，體內的能量代謝就會發生障礙，脂肪組織就會持續堆積，繼而產生一系列的病態生理現象。

## (2) The role of adiponectin in metabolic disturbances

脂肪組織不僅是能量儲存的器官，而且是調節體內代謝、免疫反應的重要器官。1996年 Maeda K 等人 Clone 到 apM1 gene (adipose most abundant gene transcript 1) 後使得整個體內代謝、免疫反應間的關係更加清楚。apM1 gene (16Kb) 位於人類染色體 3q27，是由三個 Exon 和兩個 Intron 構成，同時分析 apM1 gene 的 genomic structure 還發現在 Exon 2 的 G/T polymorphism 和 adiponectin 的濃度無關，而 missense mutation (R112C) 才會造成 adiponectin 濃度升高。

apM1 gene 的產物最初被稱為 GBP28 (gelatin-binding protein of 28KDa)，後來才被命名為脂締素(adiponectin)。是 1996 年 Nakano Y 等人在人類血液中分離得到的，是專由脂肪組織 (adipose tissue-specific) 製造的。脂締素的生理濃度可以控制 TNF $\alpha$  誘發血管內皮細胞產生 Adhesion molecule 如 VCAM-1, E-selectin, ICAM-1 等的作用，這可能是透過 cAMP-dependent pathway 來控制內皮細胞 NF-kB 的訊息傳送。而且當血管內皮細胞受損時脂締素還會與血管內皮的 collagen I、III、V 專一結合，因為 VCAM-1 等 Adhesion molecule 都是引起血管壁發炎造成血管硬化的因子，可見脂締素在防止血管硬化機轉上扮演重要角色。研究也發現肥胖或糖尿病人血中脂締素的濃度比正常人低，這可能是這些病人容易併發心血管疾病的原因

【17】。因為脂締素會抑制 TNF $\alpha$  的作用，所以肥胖或糖尿病人血中脂締素的濃度減少也是造成 insulin resistance 的重要分子機轉。

脂締素除了影響體內代謝外，還會調節體內的免疫反應。因為脂締素會透過 Apoptosis 的方式抑制 myelomonocytic progenitor 的生長，同時抑制成熟的 Macrophage 的吞噬作用及 TNF- $\alpha$  的釋放，這可能的機轉是透過補體 C<sub>1q</sub> receptor 的作用，所以脂締素可以減弱發炎反應，至於脂締素在癌症惡病質的角色，目前研究發現非小細胞肺癌有體重減輕的病人，血中的脂締素濃度有下降的現象【18】。

## 五、研究方法

本研究相關內容已向本院倫理委員會申請並獲得許可。以本院癌症病人為對象，進行前瞻性研究。篩選年齡大於二十歲病人，經醫師的詳細解說，並徵得病人同意與簽署同意書後，由研究人員收集相關資料。於收案時記錄性別、年齡、身高、體重、心跳、血壓、癌症的原發部位、轉移部位、及臨床分期、身體功能、存活期等資料。身體功能將以 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS 0-4 分，分數越高身體功能越差)為評估工具。除了理學檢查外，實驗室檢查包括生化檢查，脂締素是以 RIA 作為測量工具。收案後一個月，視病人情況需要，決定是否列為第二次評估之對象 (如果病情需要抽血檢查，且經病人同意，才列為第二次評估之對象)。於追蹤期間內，依病人症狀給予緩和性治療。所得資料以 SPSS 12.0 統計軟體進行分析。分析方法，在描述性統計分面以人數百分比、平均數及標準差或中位數及全距來表示。為進一步瞭解脂締素跟其他變項之間的關係，以 ECOG 分數把病人分為身體功能較佳不需臥床休息(1 分)及身體功能較差需臥床休息(2 分以上)兩組，兩組資料先以平均值作描述性統計，連續變項以 t 檢定、類別變項以卡方檢定進一步分析兩組的差異。分析脂締素和身體質量指數的相關性則是用 Pearson 及 Spearman correlation 進行統計分析。有兩次評估測定的人，以 signed rank test 及 paired-t test 進行統計分析前後變化。定 P < 0.05 為統計上有顯著差異。

## 六、結果

本研究共收集 95 位病人，男性 55 人(57.9%)，女性 40 人(42.1%)。平均年齡 61.20 歲。癌症種類以肝癌 52 人(54.8%)最多(table 1)。收按時意識狀態清楚的有 90 人(94.7%)。身體功能狀態(ECOG)一分的有 26 人(27.7%)，二分的有 43 人(45.7%)，三分的有 22 人(23.4%)，四分的有 3 人(3.2%)。身體質量指數平均為  $22.24 \pm 3.82 \text{ kg/m}^2$ (table 2)。血中脂締素的平均濃度為  $15.85 \pm 10.33 \mu\text{g/ml}$ (table 3)。血中脂締素的濃度跟身體質量指數呈現負相關( $p < 0.05$ )(figure 1)。根據 ECOG 分數把病人分為身體功能較佳不需臥床休息及身體功能較差需臥床休息兩組，進一步分析發現兩組的存活期、體重減少百分比、有無腫瘤轉移、膽紅素、尿素氮、鈉離子、血紅素及白蛋白有顯著差異( $p < 0.05$ )(table 4)。再分別分析兩組病人血中的脂締素濃度與身體質量指數的關係，在身體功能較佳這組，脂締素的濃度與身體質量指數成負相關( $p < 0.05$ )，但是在身體功能較差這組，脂締素的濃度與身體質量指數無顯著相關(table 5)(figure 2)。95 位病人中有 31 位有第二次評估測量的，以 signed rank test 及 paired-t test 進行統計分析，發現除了存活期逐漸縮短外，身體功能、意識狀態及腎功能隨時間的進行有明顯變差( $p < 0.05$ )；身體質量指數及身體脂肪比例隨疾病的進程有下降趨勢，而且脂締素濃度也有升高的趨勢(table 6)。

## 七、討論與結論

身體功能是臨床上重要的指標，因為身體功能明顯跟病人的存活期、體重減少百分比、疾病嚴重程度(有無腫瘤轉移)、器官功能衰竭程度(膽紅素、尿素氮、鈉離子、血紅素及白蛋白)有關。雖然全部病人血中脂締素的濃度跟身體質量指數呈現負相關。但是進一步分析的結果，身體功能較佳的癌症病人，血中脂締素的濃度與身體質量指數之間仍呈現負相關，而在身體功能較差的癌症病人，血中脂締素的濃度與身體質量指數之間並不呈現負相關。又在分析兩次測量的 31 位病人中發現，身體質量指數及身體脂肪比例隨疾病的進程有下降趨勢，而且脂締素濃度也有升高的趨勢，這跟其他研究結果不同，可能是我們的研究對象較為末期的緣故，因此在身體功能較差的癌症病人，影響血中脂締素濃度的因素，除了體重外應還有其他重要因素，值得進一步探討。

## 八、參考文獻

1. DeWys, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am. J. Med.* 69:491, 1980.
2. Josep M. Argiles, et al. The metabolic basis of cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews* Vol 17, No 5, 477-498, 1997.
3. Moley JF, et al. Body cell mass in cancer bearing and anorexia patients. *J parenter Enteral Nutr* 1987;11:219-22.
4. Fearon, K.C.H.: The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 51:251, 1992.
5. Bozetti, F., et al. Excessive caloric expenditure as a cause of malnutrition in patients with cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 150: 229, 1980.
6. Zylicz, Z., et al. Metabolic response to enteral food indifferent phases of cancer cachexia in rats. *Oncology* 47: 87, 1990.
7. Falconer, J. S., et al. Cytokines, the acute phase response, and resting energy expenditure in

- cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 219:325, 1994.
8. Brennan, M.F.: Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res.* 37:2359, 1977.
  9. Holroyde, C.P., et al. Altered glucose metabolism metastatic carcinoma. *Cancer Res.* 35:3710, 1975.
  10. Valassara, H., et al. Reduced plasma lipoprotein lipase activity in patients with malignancy-associated weight loss. *Horm. Metab. Res.*18:698, 1986.
  11. Dworzak, F., et al. Effect of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer* 82:42, 1998
  12. Fearon, K.C.H., et al. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with ongoing acute phase protein response. *Ann. Surg.*227:249, 1998
  13. Preston, T., et al. Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with an acute phase response. *J. Nutr.* 128:1355, 1998
  14. Falconer, J. S., et al. Acute phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 75:2077, 1995
  15. Castell, J.V., et al. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by interleukine-6. *Heppatology* 12:1179, 1990
  16. Heber D, et al. Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient. *Cancer* 1986:58(8 suppl): 1867-73.15 Castell, J.V., et al. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by interleukine-6. *Heppatology* 12:1179, 1990
  17. Arita Y., et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical research communications.* 257(1): 79-83, 1999 Apr
  18. Jamieson, Nigel B.; Brown, Duncan J.F.; Michael Wallace, A.; McMillan, Donald C. Adiponectin and the systemic inflammatory response in weight-losing patients with non-small cell lung cancer. *Cytokine* 27, 90-92, 2004

## 九、計畫成果自評

### 1. 預期完成之工作項目

預計於一年內對六十位合乎研究條件的病人，完成相關研究內容。瞭解癌末病人體內脂締素跟與體重變化、身體功能、器官衰竭程度及存活期之關係。

### 2. 預期對學術研究，國家發展及其他應用方面預期之貢獻：

(1)了解在癌症病人體重減輕的病態生理狀態下相關細胞激素之角色，能更清楚其造成體重減輕的機轉。

(2)能更清楚造成體重減輕的機轉，就有機會發展治療方法延緩病人惡病質的的進程，不僅改善病人的症狀，很可能延長病人的存活期，對病人將是一大福音。

本研究收集九十五位病人，其結果已經大致完成以上目標。只因來緩和醫療門診的病人相當虛弱，有的病人生命期又不長，抽血又會降低參與研究的意願，因此影響追蹤收案進度，同時可以追蹤評估的個案數不多，但是此研究的初步結果已更加瞭解脂締素在癌症惡病質的可能角色，這可作為未來研究的基礎，我們將繼續收集個案，並作進一步的分析研究，讓此研究更具意義與價值。



十、圖表

Table 1 Descriptive Data

Variable		N (%)	Mean±SD
Sex	Male	55 (57.9)	
	Female	40 (42.1)	
Age (year)		95	61.20±12.75
Survival	2 (<1 month)	5 (5.9)	
	3 (1~2 months)	16 (18.8)	
	4 (2~3 months)	5 (5.9)	
	5 (3~6 months)	13 (15.3)	
	6 (6~12 months)	30 (35.3)	
	7 (>12 months)	16 (18.8)	
Primary cancer site	Lung	6 (6.3)	
	Colorectal	7 (7.4)	
	Liver	52 (54.8)	
	Breast	2 (2.1)	
	Cervical/uterine	2 (2.1)	
	Stomach	5 (5.3)	
	ENT	1 (1.0)	
	Pancreas	7 (7.4)	
	Brain	1 (1.0)	
	Esophagus	1 (1.0)	
	Prostate	2 (2.1)	
	Uncertain primary site	3 (3.2)	
	Others	6 (6.3)	
Main tumor size	1 (<3cm)	17 (19.1)	
	2 (3-<5cm)	25 (28.1)	
	3 (5-<10cm)	26 (29.2)	
	4 (10-<15cm)	9 (10.1)	
	5 (15-<20cm)	10 (11.3)	
	6 (20-<25cm)	1 (1.1)	
	7 (≥25cm)	1 (1.1)	
Metastasis	No	41 (43.2)	
	Yes	54 (56.8)	

Table 2 Physical Examination

Variable		N (%)	Mean±SD or median (minimum~ maximum)
Consciousness	Alertness	90 (94.7)	
	Lethargy	4 (4.3)	
Functional performance (ECOG)	1	26 (27.7)	
	2	43 (45.7)	
	3	22 (23.4)	
	4	3 (3.2)	
Height (cm)		92	161.34±8.68
Body weight (kg)		94	57.86±11.25
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )		91	22.24±3.82
Body fat percentage (%)		91	28.75±7.50
Weight loss (kg)		85	4 (-10~15)
Weight loss percentage (%)	-17-<0%	5 (6.0)	
	0%	22 (26.2)	
	>0-5%	10 (11.9)	
	>5-10%	18 (21.4)	
	>10-15%	16 (19.0)	
	>15-33%	13 (15.5)	

Table 3 Laboratory Results

Variable	n <sup>a</sup>	Mean $\pm$ SD <sup>b</sup>	Median	(minimum~maximum)
<b>Liver Function</b>				
T-Bil (mg/dl)	86	2.37 $\pm$ 4.12	0.90	(0.26~23.4)
GOT (U/L)	95	67.62 $\pm$ 54.27	47.00	(12~291)
GPT (U/L)	95	61.18 $\pm$ 100.28	37.00	(6~899)
PT (sec)	69	14.54 $\pm$ 5.19	13.50	(10.6~51.10)
INR	69	1.36 $\pm$ 1.25	1.10	(0.9~11)
<b>Renal Function</b>				
BUN (mg/dl)	94	16.21 $\pm$ 9.49	13.30	(5.8~49.1)
Cre (mg/dl)	95	0.92 $\pm$ 0.34	0.80	(0.37~2.4)
<b>Electrolyte</b>				
Na (mmol/l)	86	138.58 $\pm$ 4.64	139.00	(126~153)
K (mmol/l)	86	4.30 $\pm$ 0.69	4.23	(3.2~7.8)
Ca (mmol/l)	75	3.53 $\pm$ 11.17	2.24	(1.64~99)
<b>Nutrition and Metabolism</b>				
Albumine (g/dl)	75	3.62 $\pm$ 0.58	3.67	(1.65~4.6)
Blood sugar, AC (mg/dl)	94	112.50 $\pm$ 58.37	100.50	(51~578)
TG (mg/dl)	55	116.05 $\pm$ 85.82	86.00	(44~472)
T-CHO (mg/dl) <sup>b</sup>	56	181.84 $\pm$ 46.68	177.50	(97~305)
Insulin( $\mu$ U/mL)	57	17.60 $\pm$ 24.91	8.3	(0.8~142.0)
Steady state beta cell function ( %B )	45	94.61 $\pm$ 66.84	76.3	(25.2~403.9)
Insulin sensitivity ( %S )	45	89.54 $\pm$ 57.08	89.7	(17.4~230.6)
HOMA IR	45	1.83 $\pm$ 1.48	1.1	(0.4~5.7)
<b>Hemogram</b>				
Hb (g/dl) <sup>b</sup>	95	11.58 $\pm$ 2.32	11.60	(5.6~17.2)
WBC ( / $\mu$ L)	95	6956.11 $\pm$ 6256.97	6040.00	(1990~60800)
Band and Seg (%)	76	66.84 $\pm$ 15.25	68.90	(0~89.4)
Lym (%)	76	21.84 $\pm$ 10.39	21.35	(5.5~58.8)
<b>Cytokine</b>				
Adiponectin ( $\mu$ g/ml)	95	15.85 $\pm$ 10.33	13.50	(2.8~57.2)

<sup>a</sup> Some variables were not all based on all 95 patients due to missing values.

<sup>b</sup> Only T-CHO and Hb were approximately normal distribution based on the observed data, mean $\pm$ SD can be ignored for other variables.

Table 4 Correlative Factors of Functional Performance <sup>a</sup>

Variable	ECOG1 (n=26)		ECOG≥2 (n=68)		t	χ <sup>2</sup> p value
	n	Mean±SD	n	Mean±SD		
Sex	26	n <sub>male</sub> =18	68	n <sub>male</sub> =36	2.04	0.153
Age(year)	26	58.35±13.04	68	62.47±12.55	-1.41	0.162
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26	23.38±4.10	64	21.84±3.64	1.75	0.084
Survival <sup>b</sup>	24	6.17±0.92	60	4.68±1.59	5.34	<0.001
Weight loss (kg) <sup>b</sup>	24	0.80±2.07	60	5.76±5.21	-6.23	<0.001
Weight loss percentage (%) <sup>b</sup>	24	1.31±3.19	59	9.20±8.37	-6.22	<0.001
Body fat percentage (%)	26	28.60±7.21	64	28.99±7.58	-0.23	0.822
Tumor size (<3,3-5,5-10,>10cm)	26		62		5.30	0.151
<3cm	7		9			
3-<5cm	10		15			
5-<10cm	5		21			
≥10cm	4		17			
Metastasis	26	n <sub>yes</sub> =5	68	n <sub>yes</sub> =48	20.17	<0.001
T-Bil (mg/dl) <sup>b</sup>	26	1.14±0.88	59	2.94±4.85	-2.74	0.008
GPT (U/L) <sup>b</sup>	26	93.96±171.11	68	49.21±50.98	1.31	0.201
PT (sec) <sup>b</sup>	25	13.50±2.24	43	15.20±6.29	-1.60	0.115
BUN (mg/dl) <sup>b</sup>	26	12.62±4.31	67	17.72±10.56	-3.31	0.001
Na (mmol/l)	25	140.49±4.22	60	137.79±4.65	2.50	0.014
K (mmol/l)	25	4.09±0.72	60	4.38±0.67	-1.82	0.073
Ca (mmol/l) <sup>b</sup>	22	6.63±20.63	52	2.25±0.24	1.00	0.331
WBC (/μL) <sup>b</sup>	26	5539.2±3024.3	68	7517.1±7098.6	-1.89	0.062
Lym (%)	23	24.48±10.16	52	20.6±10.45	1.49	0.139
Insulin <sup>b</sup>	22	24.44±33.53	34	13.61±16.82	1.40	0.171
%B	19	106.49±79.8	26	85.92±55.53	1.02	0.314
%S	19	77.54±55.15	26	98.31±57.92	-1.21	0.232
HOMA IR	19	2.06±1.49	26	1.67±1.47	0.87	0.389
Albumin (g/dl) <sup>b</sup>	25	3.83±0.39	49	3.50±0.63	2.77	0.007
TG (mg/dl) <sup>b</sup>	21	92.29±48.27	33	132.70±101.18	-1.97	0.054
Hb (g/dl)	26	12.65±2.07	68	11.14±2.29	2.93	0.004
Adiponectin (μg/ml)	26	15.20±8.58	68	16.14±11.04	-0.39	0.697

<sup>a</sup> One missing value of ECOG.

<sup>b</sup> Statistically significantly unequal variance between groups of ECOG1 and ECOG≥2, so t and p value were adjusted by the Satterthwaite methods.

Table 5 Relationship between Adiponectin and Body Mass Index <sup>a</sup>

Variable	n	Adiponectin	BMI	Pearson correlation	p value	Spearman correlation	p value
		Mean±SD	Mean±SD				
ECOG1	26	15.20±8.57	23.38±4.10	-0.470	0.015	-0.467	0.016
ECOG≥2	64	16.03±11.15	21.84±3.64	-0.091	0.476	-0.175	0.166

<sup>a</sup> Four missing values of BMI in the group of ECOG ≥ 2 (including three in B group and one in C group), and one missing value of ECOG in A group.

Table 6 Differences between repeated measurements

(A) By using the signed rank tests

Variable	n	Median (min.-max.)	p
Survival-1-- Survival-2	23	1 (0 ~ 3)	0.0001
Consciousness-1-- Consciousness-2	31	0 (-4 ~0)	0.0156
ECOG-1-- ECOG-2	31	0(-2~0)	0.0156
Cre-1-- Cre-2	28	-0.1 (-3.0~0.2)	0.0169

(B) By using the paired-t test

Variable	n	Mean(SD)	t	P value
BMI-1-- BMI-2	14	0.0429 (0.7586)	0.21	0.8355
Body fat percentage-1-- Body fat percentage-2	14	0.0515 (0.9103)	0.21	0.8355
Adiponectin-1 -- Adiponectin-2	31	-2.8580 (8.4164)	-1.89	0.0684

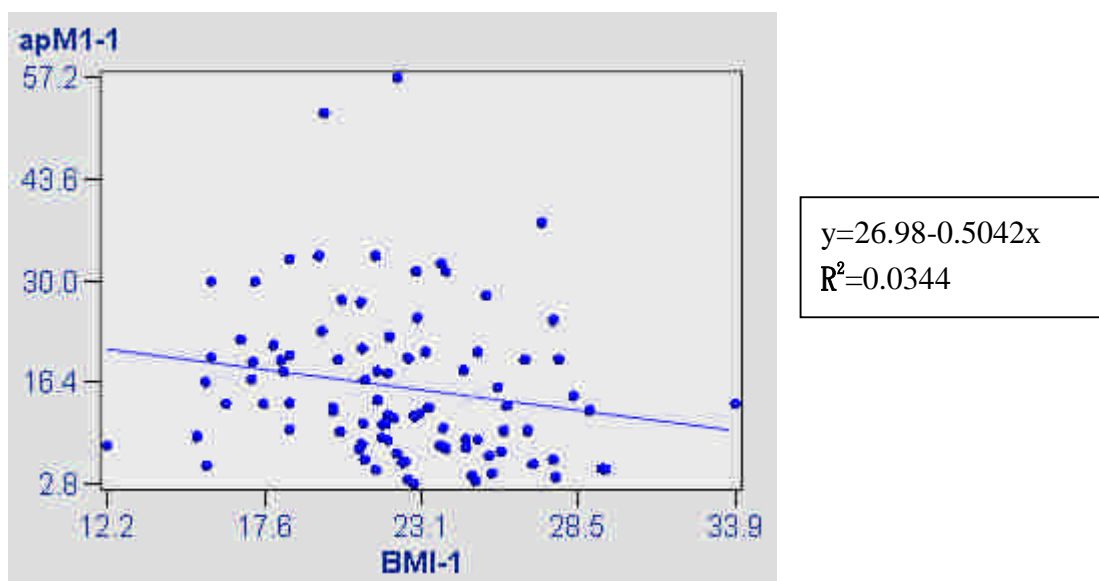


Figure 1 Correlation between plasma adiponectin levels and BMI in all patients

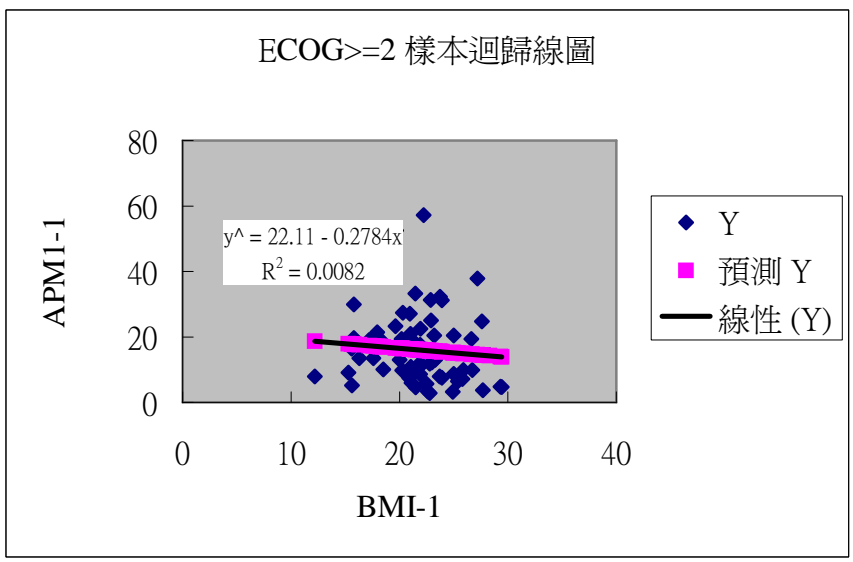
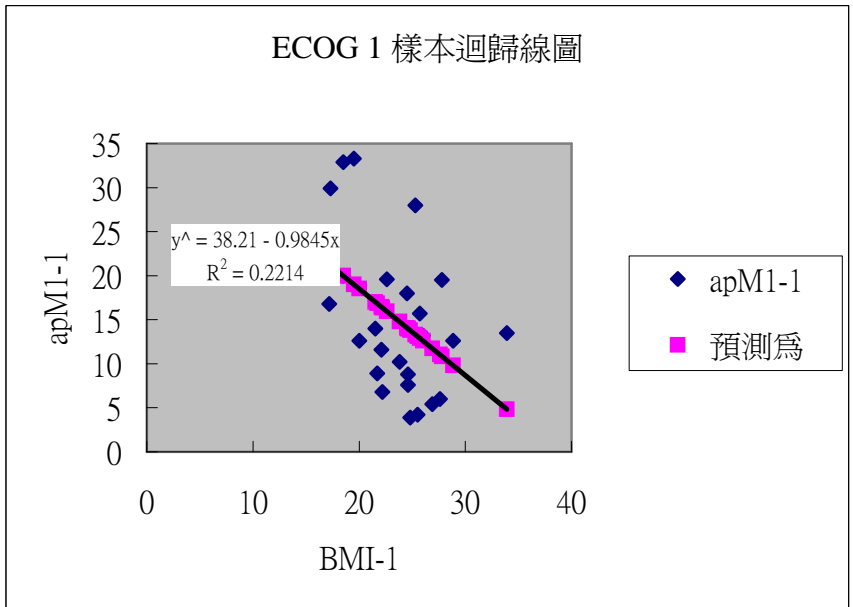


Figure 2 Correlation between plasma adiponectin levels and BMI in two groups