



The adiponectin role in pathogenesis of metabolic syndrome and cardiovascular disease

Agnieszka Kozłowska, Irina Kowalska

Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University, Białystok

Abstract

The aim of this review is to present the up-to-date data about adiponectin and its role in pathogenesis of cardiovascular disease. Adiponectin is a hormone derived from adipose tissue which regulates energy metabolism, and plays an important role in the pathogenesis of insulin resistance. Serum levels of adiponectin are reduced in obesity, hypertension, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Moreover, plasma adiponectin concentration is inversely associated with LDL-cholesterol, TG and is positively related to HDL-cholesterol. Recent studies have indicated that adiponectin has antiinflammatory and antiatherogenic properties. Review of the data confirmed the hypothesis that adiponec-

tin plays an important role in pathogenesis of cardiovascular disease.

(Pol J Endocrinol 2006; 6 (57): 626–632)

Key words: *adiponectin, metabolic syndrome, cardiovascular disease*



Irina Kowalska, M.D., Ph.D.
Department of Endocrinology, Diabetology and Internal
Medicine; Medical University of Białystok
M. C. Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok
phone/fax: 085 744 76 11
e-mail: irinak@poczta.onet.pl

Rola adiponektyny w patogenezie zespołu metabolicznego oraz chorób układu krążenia

Agnieszka Kozłowska, Irina Kowalska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Białystok

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli adiponektyny w patogenezie zespołu metabolicznego oraz jej wpływu na rozwój chorób układu krążenia. Adiponektyna jest hormonem produkowanym przez tkankę tłuszczową, który reguluje metabolizm organizmu oraz odgrywa istotną rolę w patogenezie insulinooporności. Wykazano obniżone stężenie adiponektyny w otyłości, u chorych z nadciśnieniem tętniczym, zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2. Ponadto stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem adiponektyny i cholesterolu frakcji LDL, TG, a dodatnią korelację ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL w surowicy. Ostatnie badania wskazują również na przeciwzapalne i antymiażdżycowe właściwości adiponektyny. Z przeprowadzonego przeglądu piśmien-

nictwa wynika, że adiponektyna odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób układu krążenia.

(Endokrynol Pol 2006; 6 (57): 626–632)

Słowa kluczowe: *adiponektyna, zespół metaboliczny, choroby układu krążenia*



Dr hab. med. Irina Kowalska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
ul. M. C. Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok
tel./faks: 085 744 76 11
e-mail: irinak@poczta.onet.pl

Wstęp

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, oraz ich powikłania w postaci zawału serca czy udaru mózgu należą do najbardziej rozpowszechnionych obecnie chorób. Są one głównym czynnikiem decydującym o wysokiej chorobowości oraz śmiertelności. Koszty hospitalizacji oraz leczenia chorych są ogromnym problemem ekonomicznym wielu krajów. Niepokojący jest również fakt, że choroby układu krążenia występują w coraz młodszych grupach wiekowych, co ma związek z coraz częstszym występowaniem zespołu metabolicznego. Jest to powodem poszukiwań nowych czynników patogenetycznych chorób układu krążenia i zrozumienia ich roli w powstawaniu miażdżycy. W 1995 roku opisano białko o nazwie adiponektyna, której przypisuje się działanie antymiażdżycowe oraz ochronę przed rozwojem insulinooporności.

Charakterystyka adiponektyny

Adiponektyna (apoM1, *adiponectin*), po raz pierwszy opisana w 1995 i 1996 roku przez dwie niezależne grupy badaczy, to białko o masie 29-kDa, zbudowane z 247 aminokwasów, w budowie zbliżonej do kolagenu typu VIII, Xa oraz do składowej komplementu C1q [1–3]. Kodowana jest przez gen APM1 położony na chromosomie 3q27, którego ekspresję wykazano w tkance tłuszczowej [1, 4]. Adiponektyna jest produkowana głównie przez tkankę tłuszczową, w stężeniach znacznie większych niż pozostałe adipocytokiny, takie jak: leptyna, czynnik martwicy nowotworów (TNF α , *tumor necrosis factor α*), inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), interleukina 6 (IL-6, *interleukin-6*), rezystyna. Jej stężenie w osoczu u osób dorosłych wynosi około 5–30 $\mu\text{g/ml}$ [5]. W krążeniu adiponektyna występuje w dwóch formach: o pełnej długości (fAD, *full length protein*) oraz jako fragment zawierający C-końcową domenę gAD (globular), o większej aktywności biologicznej [6]. Ponadto opisano 2 typy receptorów adiponektyny: AdipoR1 — występujący głównie w mięśniach i AdipoR2 — zlokalizowany głównie w wątrobie [7]. Wykazano, że AdipoR1 łączy się z większym powinowactwem z globularną formą adiponektyny gAD, natomiast AdipoR2 głównie z fAD [6]. Natomiast komórki śródbłonna naczyniowego wykazują ekspresję obu receptorów, z przewagą AdipoR1 [8].

Z ostatnich badań wynika, że hormon ten może być również wydzielany przez inne tkanki. W doświadczeniach przeprowadzonych na mysich, szczurzych i ludzkich kardiomyocytach wykazano ekspresję przez tę tkankę mRNA dla adiponektyny oraz dla receptorów AdipoR-1 i AdipoR-2 [9]. W pomiarach immunohistochemicznych

potwierdzono obecność adiponektyny w cytoplazmie kardiomiocytów oraz wydzielanie jej poza komórkę [9]. Wykazano również, że egzogenna adiponektyna wzmacnia wychwyt glukozy i kwasów tłuszczowych przez kardiomiocyty [9].

Przedstawione badania sugerują, iż lokalna produkcja tego hormonu przez kardiomiocyty może być powiązana z regulacją ich metabolizmu i funkcji. Inne badania dotyczące miejsca ekspresji adiponektyny prowadzono, opierając się na tkance nasierdza u pacjentów z ciężką chorobą tętnic wieńcowych, zakwalifikowanych do operacji pomostowania naczyń wieńcowych. Wartości adiponektyny wyrażone stosunkiem adiponektyny do aktyny w przeprowadzonym teście były znacząco niższe u pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej [10]. W badaniu tym po raz pierwszy przedstawiono tłuszczową tkankę nasierdza jako miejsce ekspresji adiponektyny.

W odróżnieniu od pozostałych białek produkowanych w adipocytach, których stężenie wzrasta w stanach otyłości, insulinooporności oraz cukrzycy typu 2, wykazano, iż stężenie adiponektyny w tych przypadkach jest obniżone [5, 11]. Obserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a procentową zawartością tkanki tłuszczowej, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) i wskaźnikiem talia-biodra (WHR, *waist-hip ratio*) [11, 12]. Ponadto stwierdzono odwrotną zależność stężenia adiponektyny w stosunku do skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, stężenia glukozy na czczo, stosunku cholesterolu całkowitego/cholesterolu frakcji HDL oraz stężenia triglicerydów (TG) [12]. Ponadto wykazano ujemną korelację APM1 z leptyną i adipocytokiną odpowiedzialną za pobór pokarmu i bilans energetyczny, odgrywającą również istotną rolę w patogenezie insulinooporności [12]. Dodatnią korelację adiponektyny wykazano natomiast z wiekiem pacjentów i stężeniem cholesterolu frakcji HDL [12].

Wzrost stężenia adiponektyny towarzyszy obniżeniu masy ciała oraz terapii z zastosowaniem leków poprawiających insulinooporność [13, 14]. Obserwowano również podwyższenie osocznego stężenia APM1 po zmniejszeniu masy ciała osiągniętej w wyniku interwencji chirurgicznej [15].

Rola adiponektyny w patogenezie insulinooporności

Insulinooporność jest istotnym czynnikiem rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2. Adiponektyna odgrywa rolę w patogenezie insulinooporności poprzez wpływ na wiele mechanizmów. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że stężenie adiponektyny koreluje z aktywnością receptora insulinowego w mięśniach

szkieletowych, a także z wrażliwością na insulinę ocenianą metodą klamry metabolicznej [16].

W wątrobie adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość poprzez zmniejszenie napływu wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie oksydacji kwasów tłuszczowych oraz obniżenie wątrobowego wychwytu glukozy. W tkance mięśniowej pobudza zużycie glukozy oraz oksydację kwasów tłuszczowych [7, 17, 18].

Rolę adiponektyny w rozwoju insulinooporności potwierdziły również badania receptora PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor*). Jest to receptor jądrowy, który ulega ekspresji głównie w komórkach tłuszczowych i bierze udział w kontroli różnicowania adipocytów, reguluje metabolizm lipidów i węglowodanów oraz procesy zapalne. Aktywacja receptora PPAR γ wiąże się z obniżeniem masy ciała, zwiększeniem wrażliwości na insulinę, wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL oraz zmniejszeniem TG w surowicy [19]. Wiele ligandów receptora, w tym tiazolidinediony stanowiące nową grupę leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2, zwiększają ekspresję i sekrecję adiponektyny, jak również znoszą hamujący efekt TNF- α na produkcję adipocytokiny [20].

Zespół metaboliczny, w skład którego wchodzi: otyłość brzuszna, hipertriglicydemia, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, jest silnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Częstość jego występowania szacuje się na 20% u ludzi dorosłych w Polsce [21]. U podstaw patogenetycznych zespołu leży insulinooporność i hiperinsulinemia. Zmniejszenie wrażliwości tkankowej na insulinę dotyczy głównie mięśni szkieletowych, wątroby oraz tkanki tłuszczowej i również — co się ostatnio podkreśla — komórek śródbłonna naczyniowego. Poza czynnikami zewnętrznymi, środowiskowymi powodującymi obniżenie wrażliwości na insulinę, jak nadwaga czy otyłość oraz zmniejszona aktywność fizyczna, istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne. W patogenezie zespołu metabolicznego istotną rolę przypisuje się również zaburzeniom osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Uważa się nawet, że oś ta ma znaczenie inicjujące rozwój otyłości trzewnej, insulinooporności, zaburzeń produkcji TG przez wątrobę oraz przyspiesza rozwój miażdżycy [22].

Kryteria zespołu metabolicznego ulegały kilkakrotnej modyfikacji. Jako pierwsze zostały opracowane i opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 1999 roku [23]. Spośród wielu kryteriów diagnostycznych do celów praktyki klinicznej najbardziej przydatne okazały się kryteria z 2001 roku podane przez III Raport Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP, *National Cho-*

lesterol Education Program), poświęcony wykrywaniu, ocenie i leczeniu wysokich stężeń cholesterolu, zawarty w III Panelu Leczenia Osób Dorosłych (ATP III, *Adult Panel Treatment III*) [24].

Najnowsze kryteria zespołu metabolicznego pochodzą z 2005 roku i zostały opracowane przez *International Diabetes Federation* (IDF) [25]. Za podstawowy czynnik zespołu uznano otyłość brzuszna, ocenianą pomiarem obwodu talii (obwód talii uzależniono od rasy i zamieszkania). Obecnie przyjęte przez IDF kryteria są w dużym stopniu zbieżne z kryteriami ATP III, jednak w większym stopniu uwzględniają różnice etniczne [25].

W przebiegu zespołu metabolicznego i insulinooporności dochodzi do zaburzeń ze strony układu krzepnięcia i fibrynolizy. Wzrasta stężenie fibrynogenu, czynnika VII [26, 27], oraz zwiększa się aktywność PAI [28]. Wszystkie te czynniki składają się na działanie prozakrzepowe, co wiąże się z częstością zawałów serca oraz udarów mózgu.

Pośrednich dowodów na udział adiponektyny w patogenezie insulinooporności dostarczyły również badania kliniczne. Dwie niezależne obserwacje prospektywne w populacji kaukaskiej [29] oraz Indian Pima [30] ujawniły, że wyższe stężenia adiponektyny wykazują działanie protekcyjne i chronią przed rozwojem cukrzycy typu 2. W badaniach przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 2 wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz ujemną w stosunku do stężenia HbA $_{1c}$, TG, apoB100, CRP i fibrynogenu [31], co potwierdza hipotezę o korzystnym działaniu metabolicznym i przeciwzapalnym adiponektyny.

Również w badaniach przeprowadzonych przez autorów pracy wykazano, że w grupie młodych osób (< 40. rż.) z cechami zespołu metabolicznego, określonego według kryteriów NCEP-ATP III, występują istotne statystycznie niższe stężenia adiponektyny w osoczu. Ponadto obserwowano znamienne statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a liczbą kryteriów zespołu metabolicznego według NCEP [32].

W kolejnym badaniu autorów dotyczącym młodej populacji zagrożonej rozwojem cukrzycy typu 2 (szczupłe potomstwo chorych na cukrzycę typu 2) obserwowano niższe stężenia adiponektyny w surowicy w grupie badanej oraz istotną korelację pomiędzy współczynnikiem insulinowrażliwości a adiponektyną [33]. Uzyskane wyniki sugerują udział adiponektyny w patogenezie insulinooporności i jej protekcyjny wpływ na rozwój cukrzycy typu 2. Nadal jednak otwarte pozostaje pytanie, czy obniżone stężenie adiponektyny jest skutkiem czy przyczyną insulinooporności?

Adiponektyna a rozwój miażdżycy

Cytokiny produkowane przez tkankę tłuszczową, w tym również adiponektyna, modulują procesy zapalne, które są początkowym stadium rozwoju miażdżycy. Pod wpływem TNF- α na powierzchni śródbłonka naczyniowego dochodzi do ekspresji białek, które są receptorami dla monocytów, będących początkowym etapem rozwoju blaszki miażdżycowej. Adiponektyna hamuje w ścianie naczyń adhezję monocytów poprzez zmniejszenie ekspresji śródbłonkowych cząstek adhezyjnych naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*, E-selektyny, międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (ICAM-1, *intracellular cell adhesion molecule-1*) będących receptorami dla monocytów [34]. W badaniach własnych zaobserwowano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny w surowicy a stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny E u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [35].

Adiponektyna poprzez bezpośredni wpływ hamuje produkcję TNF- α przez makrofagi oraz zmniejsza ich właściwości fagocytujące, hamuje przekształcanie makrofagów w komórki piankowe przez efekt inhibicyjny w stosunku do receptora A MSR (*macrophage scavenger receptor*) [36]. Poza tym adiponektyna zmniejsza proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń, zwiększa produkcję tlenu azotu w komórkach śródbłonka oraz pobudza angiogenezę [13, 14]. Przedstawione spostrzeżenia potwierdzają rolę APM1 w modelowaniu funkcji komórek endotelium, jej przeciwzapalne właściwości oraz udział w hamowaniu procesów miażdżycowych. Obniżone stężenie APM1, szczególnie w cukrzycy i otyłości, może pośrednio prowadzić do rozwoju mikro- i makroangiopatii cukrzycowej oraz powikłań sercowo-naczyniowych.

Adiponektyna w chorobach układu krążenia

Choroba niedokrwienna serca

W wielu badaniach wykazano obniżenie stężenia adiponektyny u pacjentów ze stabilną oraz niestabilną chorobą niedokrwienną serca w porównaniu z osobami zdrowymi [37]. Wykazano też różnicę w stężeniu adiponektyny pomiędzy chorymi ze stabilną oraz niestabilną postacią choroby niedokrwiennej serca (w przypadku choroby niestabilnej stężenie hormonu było niższe) [37]. Wyniki te sugerują, iż niskie stężenie adiponektyny może być istotnym, niezależnym czynnikiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca z możliwością oceny progresji choroby w przyszłości. Ponadto analizowano zależność między stężeniem adiponektyny a zaawansowaniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych w grupie mężczyzn w średnim wieku [38]. Wykazano, że niższe stężenie adiponektyny jest wy-

kładnikiem funkcji zwężenia tętnic wieńcowych (u pacjentów z chorobą 3-naczyniową stężenie adiponektyny było najniższe) [38]. W tym samym badaniu wykazano ujemną korelację adiponektyny z BMI, obwodem talii, stężeniem całkowitym cholesterolu oraz TG, zaś dodatnią ze współczynnikiem wrażliwości na insulinę, cholesterolem frakcji HDL, stężeniem testosteronu oraz wskaźnikiem testosteronu do estradiolu [38]. W kolejnym badaniu oceniano stężenie adiponektyny u chorych ze spastyczną dusznicą bolesną [39]. Wyniki porównywano z rezultatami uzyskanymi w grupie pacjentów z zespołem bólu w klatce piersiowej. Dodatkowo w badaniu tym oceniano wpływ palenia tytoniu. Stwierdzono niższe stężenie adiponektyny oraz wyższy odsetek palaczy w przypadku anginy spastycznej [39]. Hipoadiponektynemia wydaje się być potencjalnym czynnikiem ryzyka dusznicy spastycznej, niezależnym od palenia tytoniu.

Nadciśnienie tętnicze

W patogenezie nadciśnienia tętniczego bierze się pod uwagę zjawiska powstałe w wyniku insulinooporności oraz wtórnej hiperinsulinemii, takie jak: stymulacja układu sympatycznego, zwiększona retencja sodu w nerkach czy hipertrofia mięśni gładkich naczyń. Wykazano, że u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym bez nietolerancji glukozy występuje insulinooporność, która jest zaburzeniem pierwotnym, wyprzedzającym pojawienie się innych cech zespołu metabolicznego [40]. Analizie poddano również bezpośredni związek między adiponektyną, nadciśnieniem tętniczym oraz wydolnością serca (ocenianą na podstawie wielu parametrów uzyskiwanych podczas badania echokardiograficznego) [41]. Wyniki badań potwierdziły, że stężenie adiponektyny w grupie chorych z nadciśnieniem były istotnie niższe i korelowały z dysfunkcją rozkurczową serca oraz progresją przerostu lewej komory [41].

Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych

Adiponektyna poprzez wpływ na insulinooporność oraz na miażdżycorodny profil lipidowy stanowi przedmiot badania nie tylko w chorobie niedokrwiennej serca, ale też w miażdżycy zarostowej tętnic. Przeprowadzono badania określające stężenie adiponektyny w osoczu u osób z miażdżycą zarostową tętnic (pacjenci ze zmianami chorobowymi stwierdzonymi na podstawie angiografii) oraz chorobą niedokrwienną serca (rozpoznanie na podstawie koronarografii). Stężenie adiponektyny w osoczu w grupie pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic oraz chorobą niedokrwienną serca było znacząco niższe niż w grupie kontrolnej [42]. Istotny wydaje się również fakt, że po wydzieleniu grupy obciążonej objemami jednostkami chorobowymi stężenie cyto-

kiny było jeszcze niższe. W badaniu tym wykazano również obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL w grupie pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano jednak istotnych różnic w stężeniach cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, TG czy ciśnienia tętniczego krwi [42].

Wczesnym wskaźnikiem rozwoju chorób naczyniowych jest grubość warstwy wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej, a ich stopnia zaawansowania — pomiary blaszki miażdżycowej. W badaniu obrazującym obecność blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych wykonanym za pomocą USG wykazano dodatnią korelację pomiędzy zaawansowaniem miażdżycy a niskimi wartościami adiponektyny. Nie wykazano takiej zależności w odniesieniu do grubości ścian naczyń [43]. Natomiast pojawiła się ona w grupie młodych otyłych osób, u których niskie stężenie adiponektyny korelowało z grubością warstwy wewnętrznej tętnicy szyjnej, jak również z CRP, cholesterolem frakcji HDL i apolipoproteiną A1. Ujemna korelacja dotyczyła zaś stężeń TG, kwasu moczowego, insulinooporności oraz stężenia transaminaz [44]. Przedstawione badania wskazują, że niskie wartości adiponektyny w surowicy wiążą się z rozwojem miażdżycy.

Adiponektyna w cukrzycy

W wielu badaniach wykazano obniżone stężenia adiponektyny u chorych na cukrzycę typu 2. Wiąże się to prawdopodobnie z rolą adiponektyny w patogenezie insulinooporności. Wiele uwagi poświęcono również grupie chorych na cukrzycę typu 2 i na choroby układu sercowo-naczyniowego. W prospektywnej 5-letniej obserwacji grupy 745 mężczyzn z cukrzycą typu 2 wykazano, że wysokie stężenia adiponektyny były związane z niskim ryzykiem zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego [45]. W jednym z badań oceniono poddano grupę chorych na cukrzycę typu 2 po przebytych zawałach serca, u których zbadano stężenie CRP oraz adiponektyny [46]. Pomiarów dokonano 1–3 dni oraz następnie po 60 dniach od świeżego incydentu wieńcowego. W pierwszym etapie badania stwierdzono brak różnicy w stężeniach CRP oraz obniżone stężenie adiponektyny w porównaniu z grupą kontrolną bez cukrzycy. W drugim etapie stężenie CRP było istotnie wyższe w grupie badanej, natomiast adiponektyny — niższe [46]. W innej obserwacji oceniano stężenia wskaźników przewlekłej reakcji zapalnej (CRP, IL-6) oraz adiponektyny wśród pacjentów po przebytych zawałach serca, bez wywiadu w kierunku cukrzycy. W 3-miesięcznej obserwacji u około 40% osób stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), a u prawie 30% — cukrzycę. Wyniki badań uzyskane w tej grupie odnoszono do wyników uzyskanych

u chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie przebyli ostrego incydentu wieńcowego [47]. Stwierdzono istotnie wyższe stężenia CRP, IL-6 u pacjentów po zawałach z IGT oraz wyższą insulinooporność i niższe stężenia adiponektyny [47].

W dostępnym piśmiennictwie są opisywane również badania dotyczące korelacji adiponektyny i chorób układu krążenia w populacji pacjentów z wieloletnim wywiadem cukrzycy typu 1. W jednym z badań stwierdzono, że stężenie adiponektyny było wyższe w przypadku kobiet i wśród pacjentów z makroalbuminurią [48]. Opierając się na analizie regresji, autorzy wyciągnęli wniosek, że wyższe stężenie adiponektyny u chorych na cukrzycę typu 1 wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [48]. Interesujący wydaje się również związek pomiędzy stężeniem adiponektyny a powikłaniami o typie mikroangiopatii cukrzycowej. Obniżone stężenia hormonu wykazano u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno z retinopatią prostą, jak i proliferacyjną [49]. W cytowanym powyżej badaniu wyższe stężenia adiponektyny obserwowano u pacjentów z makroalbuminurią [48]. Podobne wyniki uzyskali duńscy badacze, którzy zaobserwowali istotne statystycznie wyższe stężenia adiponektyny u chorych z nefropatią i postacią proliferacyjną retinopatii cukrzycowej [50]. W badaniu tym potwierdzono już wcześniej uzyskane przez innych badaczy wyniki, że w badanej grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 stężenia adiponektyny są istotnie wyższe w porównaniu z odpowiednio dobraną pod względem płci, wieku i masy ciała grupą kontrolną [50]. Trudno jest jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy podwyższone stężenia adiponektyny są patogenetycznie powiązane z rozwojem powikłań o typie mikroangiopatii cukrzycowej. Autorzy stawiają hipotezę, że być może jest to mechanizm kontregulacyjny, chroniący przed rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych [50]. Istotne wydaje się również pytanie, czy na podstawie niskiego stężenia adiponektyny można przewidzieć rozwój miażdżycy, niezależnie od innych czynników ryzyka. Odpowiedź na to zagadnienie częściowo znajduje się w badaniu nad progresją zwapnienia w tętnicach wieńcowych. Stwierdzono w nim, że w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz w grupie chorych bez cukrzycy istnieje dodatnia zależność między niskim stężeniem hormonu a postępem zwapnień, niezależnie od innych czynników ryzyka [51].

Stężenie adiponektyny w osoczu było również oceniane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami naczyniowymi mózgu (CVD, *cardiovascular disease*). Badano korelacje hormonu w grupie chorych na cukrzycę typu 2 (lub bez obciążenia cukrzycą) w odniesieniu do chorych z dodatnim lub ujemnym wywiadem w kierunku CVD. Wyniki wykazały niższe stężenie adipo-

nektyny u pacjentów z CVD z cukrzycą lub bez cukrzycy w porównaniu z pacjentami bez chorób naczyniowych mózgu [52]. Obniżone stężenie adiponektyny może stanowić samodzielny element rozwoju CVD. W ocenie 5-letniej przeżywalności pacjentów po udarze mózgu wykazano również, że niskie stężenie adiponektyny towarzyszy zwiększonej umieralności, niezależnie od innych czynników ryzyka [53].

Adiponektyna w niewydolności nerek

Ciekawą grupę pacjentów, w której obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, stanowią chorzy z niewydolnością nerek. W grupie chorych poddanych hemodializie stężenia adiponektyny były 2,5-krotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. W dalszej obserwacji chorych wykazano, że stężenie adiponektyny u pacjentów, u których wystąpiły incydenty sercowo-naczyniowe, było istotnie niższe w porównaniu z grupą chorych bez zdarzeń sercowych [54]. Do innego badania zakwalifikowano pacjentów z umiarkowaną i łagodną niewydolnością nerek. Wykazano, że w grupie pacjentów z chorobą nerek wskaźnik insulinooporności HOMA był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną i korelował z BMI, wiekiem, stężeniem TG i adiponektyny [55]. Ponadto analizie poddano grupę pacjentów z niewydolnością nerek obciążonych wywiadem incydentów sercowo-naczyniowych, stwierdzając znacząco wyższy wskaźnik insulinooporności, wyższe stężenie glukozy, niższe zaś adiponektyny w stosunku do pacjentów bez dodatniego wywiadu chorób sercowo-naczyniowych [55]. Badania te dowodzą, że u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek insulinooporność jest obecna już w początkowej fazie rozwoju choroby. Ponadto hipoadiponektynemia wydaje się być nowym znaczącym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z niewydolnością nerek. Oceny stężenia adipocytokin oraz pośrednich wskaźników insulinooporności dokonano również w grupie chorych dializowanych, cierpiących na schyłkową niewydolność nerek. Ryzyko insulinooporności okazało się 6 razy wyższe u pacjentów z chorobami nerek, u których układ cytokin był niekorzystny (wysokie stężenie leptyny oraz niskie adiponektyny), w porównaniu z tymi, u których stwierdzone stężenia adiponektyny i leptyny były odmierne [56]. Poza tym stwierdzono, że ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest ponad 3 razy większe w grupie pacjentów z wysoką aktywnością układu współczulnego, niskim stężeniem adiponektyny (ale nie wysokim leptyny) [56]. Niskie stężenie adiponektyny może więc być związane z rozwojem chorób układu krążenia, a wraz z wysokim stężeniem noradre-

naliny wydaje się być rokowniczo niekorzystnym czynnikiem u chorych z niewydolnością nerek.

Podsumowanie

Odkrycie adiponektyny oraz wyniki przeprowadzonych badań dostarczyły wiele nowych informacji przyczyniających się do zrozumienia patogenezy insulinooporności, otyłości, cukrzycy typu 2 czy chorób układu krążenia. Wykazano jej działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, poprawiające wrażliwość na insulinę. Wydaje się więc, że regulacja stężenia adiponektyny może być obiecującym celem terapeutycznym. Leki zwiększające sekrecję lub aktywność adiponektyny mają istotne zastosowanie w leczeniu zespołu metabolicznego i chorób naczyniowych. Z klinicznego punktu widzenia obecne postępowanie powinno skupić się na działaniu, które może zwiększyć endogenną produkcję adiponektyny poprzez obniżenie masy ciała czy terapię z zastosowaniem agonistów PPAR γ .

Piśmiennictwo

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M i wsp. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26 746–26 749.
2. Maeda K, Okubo K, Shimomura I i wsp. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286–289.
3. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10 697–10 703.
4. Takahashi M, Arita Y, Matsukawa Y i wsp. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861–868.
5. Arita Y, Kihara S, Ouchi NI i wsp. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
6. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S i wsp. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and cause weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005–2010.
7. Yamauhi T, Kamon J, Ito Y i wsp. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
8. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 264–271.
9. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R i wsp. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579: 5163–5169.
10. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M i wsp. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251–255.
11. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S i wsp. Hipoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–1935.
12. Baratta R, Amato S, Degano C i wsp. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2665–2671.

13. Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T i wsp. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–2450.
14. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293–300.
15. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T i wsp. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815–3819.
16. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T i wsp. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884–1888.
17. Yamauchi T, Kamon J, Waki H i wsp. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941–946.
18. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y i wsp. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–1295.
19. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M. A Pro12Ala substitution in PPAR-gamma 2 associated with decreased receptor activity, lowered body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284–287.
20. Maeda K, Takahashi M, Funahashi T i wsp. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–2099.
21. Broda G, Szczęśniewska D, Rywik S. Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji osób dorosłych Warszawy. *Med Metab* 2003; 7: 25–29.
22. Bjorntorp P. Visceral obesity: a „civilization syndrome”. *Obesity Res* 1999; 1: 206–222.
23. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Część 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539–553.
24. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C i wsp. Relationship to insulin resistance of The Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 1195–1200.
25. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y i wsp. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295–300.
26. Raynaud E, Brun JF, Perez-Martin i wsp. Negative correlation between plasma fibrinogen and insulin sensitivity with the minimal model technique. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 18: 323–330.
27. Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M i wsp. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 years: the Atherosclerosis Risk in Communities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 601–606.
28. Festa A, D’Agostino R Jr, Mykkanen L i wsp. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. *Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 562–568.
29. Spranger J, Kroke A, Mohlig M i wsp. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226–228.
30. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL i wsp. Adiponectin and development of type 2 diabetes in Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57–58.
31. Schulze MB, Rimm E, Shai I i wsp. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1680–1687.
32. Kowalska I, Strączkowski M, Nikolajuk A i wsp. Insulin resistance, serum adiponectin and marker of chronic inflammation in young subjects with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48 (supl. 1): A385.
33. Kowalska I, Strączkowski M, Nikolajuk A i wsp. Plasma adiponectin concentration and tumor necrosis factor — α system activity in lean non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 1–7.
34. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i wsp. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
35. Kowalska I, Strączkowski M, Nikolajuk A i wsp. Plasma adiponectin and E selectin concentrations in patients with coronary heart disease and newly diagnosed disturbances of glucose metabolism. *Diabetologia* 2003; 46 (supl. 2): A371.
36. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i wsp. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–1063.
37. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D i wsp. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 528–533.
38. Dunajska K, Milewicz A, Jedrzejuk D. Plasma adiponectin concentration in relation to severity of coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Endocrine J* 2004; 25: 215–221.
39. Maruyoshi H, Kojima S, Otsuka F i wsp. Hypoadiponectinemia is associated with coronary artery spasm in men. *Circ J* 2005; 69: 1154–1156.
40. Adamski M, Grzeszczak W, Strojek K. Insulinooporność u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze bez nietolerancji glukozy. *Diabetol Doświadczalna i Kliniczna* 2002; 2: 83–90.
41. Hong SJ, Park CG, Seo HS i wsp. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press* 2004; 13: 236–242.
42. Kawano T, Saito T, Yasu T i wsp. Close association of hypoadiponectinemia with arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease. *Metabolism* 2005; 54: 653–656.
43. Shioji K, Moriaguchi A, Moriaki S i wsp. Hypoadiponectinemia implies the development of atherosclerosis in carotid and coronary arteries. *J Cardiol* 2005; 46: 105–111.
44. Pilz S, Horejsi R, Mocler R i wsp. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4792–4798.
45. Schulze MB, Shai I, Rimm EB i wsp. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 534–539.
46. Nystrom T, Nygren A, Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein (CRP) levels in Type II diabetic patients after acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 121–128.
47. Choi KM, Lee KW, Kim SG i wsp. Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 175–180.
48. Costacou T, Zgibor JC, Evans RW i wsp. The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48: 41–48.
49. Yilmaz MI, Sonmez A, Acikel C i wsp. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 135–140.
50. Frystyk I, Tarnow L, Krarup-Hansen T i wsp. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 2005; 90: 4792–4796.
51. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL i wsp. Low plasma adiponectin levels predict coronary calcification. *Circulation* 2005; 111: 747–753.
52. Chen MP, Tsai JC, Chung FM i wsp. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 821–826.
53. Efstathiou SP, Sioulos DI, Tsiakou AG i wsp. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1915–1919.
54. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G i wsp. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134–141.
55. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT i wsp. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1091–1098.
56. Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F i wsp. Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 125–130.