

Adiponektyna — nowy element w patogenezie insulinooporności i miażdżycy

Adiponectin — a New Element in Pathogenesis of Insulin Resistance and Atherosclerosis

Summary

Adiponectin (APM1) is one of the protein produced in adipose tissue. The adiponectin gene, located on 3q27 chromosome, consist of 3 exons and 2 introns. APM1 is 244 amino acids protein similar to collagen VIII, Xa and C1q complement. The adiponectin plasma concentration is decreased in obesity, insulin resistance, diabetes mellitus 2 and angina pectoris. The body mass reduction, both after dietary restriction and after surgery intervention caused lowering of plasma adiponectin level. The growing evidence suggest that proteins produced in adipose tissue, including also adiponectin, influence the lipid accumulation in coronary arteries and the inflammatory processes in this area. It seems, that adiponectin diminish the progress of atherosclerosis processes in its early stage. The assessment of APM1 concentration can help in assessment of total coronary risk. The data proved, that APM1 plasma concentration is significantly lower in patients with angina pectoris than in healthy control, independing on age and BMI. APM1 is one of the proteins which seem to play a role in pathogenesis of insulin resistance. The role of adiponectin in physiology and in pathology connected with metabolic disorders and its consequences requires further studies.

key words: adiponectin, adipose tissue, obesity, insulin resistance, atherosclerosis

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 3, pages 229–234.

Endokrynną rolą tkanki tłuszczowej

Tkankę tłuszczową coraz częściej rozpatruje się jako narząd endokrynologiczny. Produkowane przez nią białka, określane mianem adipocytokin, wydzielane do krwioobiegu wpływają na metabolizm ustroju, biorąc udział w wielu procesach metabolicznych. Wciąż odkrywane są nowe białka zaliczane do grupy adipocytokin; należą do niej między innymi: leptyna, czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*), inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), rezystyna oraz adiponektyna (APM1) [1, 2].

Leptyna, produkt genu otyłości *OB*, odpowiada za pobór pokarmu i bilans energetyczny. Wywiera także wpływ na inne procesy ustrojowe, m.in. związane z układem rozrodczym, hematopoezą, ciśnieniem tętniczym i insulinoopornością [3].

Czynnik TNF jest cytokiną związaną z procesami zapalnymi i nowotworowymi, indukuje ekspresję genów biorących udział w cytoadhezji komórek, procesach zapalnych i zakrzepowych [4]. Wiele badań wskazuje na to, że TNF — poprzez wpływ na komórki endothelium — bierze udział w procesach angiogenezy, a także miażdżycy. Sugeruje się również, że odgrywa on rolę w patogenezie insulinooporności u osób otyłych, prawdopodobnie poprzez wpływ na receptor dla insuliny. Czynnik ten wpływa również na różnicowanie adipocytów oraz aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie węglowodanów i lipidów. Jego rola w mechanizmie powstawania insulinooporności nie jest w pełni wyjaśniona. Po przeprowadzeniu licznych badań nadal nie wiadomo, dlaczego TNF, mimo zwiększonej aktywności u osób otyłych, nie wywiera negatywnego wpływu w tej populacji. Sugeruje się możliwość istnienia defektu receptorów dla

Adres do korespondencji: dr med. Anna Miczke
Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel./faks: (061) 847–85–29

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

TNF u osób otyłych, co mogłoby modulować jego wpływ u osób z większą masą ciała [5, 6, 7].

Inhibitor PAI-1, którego stężenie jest podwyższone w otyłości i cukrzycy, odgrywa rolę w procesach zakrzepowych i w chorobach naczyń [8, 9].

Rezystyna prawdopodobnie jest czynnikiem łączącym insulinooporność i otyłość. U myszy z otyłością i insulinoopornością stężenie osoczowej rezystyny jest znacząco podniesione. Jego obniżenie uzyskuje się, podając tym zwierzętom leki poprawiające insulinooporność tkanek (tiazolidinediony). Także iniekcja monoklonalnych przeciwciał przeciwko rezystynie powoduje spadek stężenia glukozy w surowicy krwi tych myszy oraz poprawę insulinooporności ich tkanek. Trwają badania, których celem jest dokładana ocena roli rezystyny w patogenezie insulinooporności oraz cukrzycy [2, 10].

Budowa i właściwości adiponektyny

Adiponektyna (APM1, *adiponectin*) należy do rodziny kolektyn. Kodowana jest przez gen *APM1* o masie 17 kb położony na chromosomie 3q27. Gen ten zbudowany jest z 3 egzonów i 2 intronów [11]. Układ egzon-intron dla genu *APM1* jest bardzo podobny do układu występującego w genie *OB* kodującym leptynę [12]. Ekspresję genu *APM1* wykazano wyłącznie w tkance tłuszczowej. Ekspresję hamują glukokortykoidy [13]. Także TNF wywiera podobny wpływ na wydzielanie adiponektyny oraz leptyny i PAI-1 z adipocytów [14–16]. Insulina hamuje ekspresję genu *APM1* wprost proporcjonalnie do dawki oraz czasu ekspozycji. Supresja jest już zauważalna przy małych stężeniach insuliny — 10 nM, najwcześniej po 4 godzinach od rozpoczęcia ekspozycji [17]. Z kolei IGF-1 stymuluje sekrecję APM1 w komórkach tłuszczowych linii 3T3–11 [13].

Adiponektyna to białko zbudowane z 244 aminokwasów, w budowie zbliżone do kolagenu typu VIII, Xa, a także do składowej komplementu C1q. Wiąże się z kolagenem typu I, III oraz V będącym główną składową ścian naczyń [18]. Jest ona produkowana w największej ilości przez tkankę tłuszczową spośród wszystkich adipocytokin. Jej stężenie w osoczu krwi stanowi około 0,01% stężenia wszystkich białek występujących w osoczu. U osób zdrowych wynosi ono 5–30 $\mu\text{g/ml}$ [19].

Stężenie APM1 jest obniżone w otyłości, insulinooporności, cukrzycy typu 2 oraz w chorobie wieńcowej. Badania sugerują, że bierze ona udział w procesach związanych z insulinoopornością i rozwojem miażdżycy.

Adiponektyna a otyłość

W odróżnieniu od wielu białek produkowanych w adipocytach, których stężenie wzrasta w otyłości, stężenie APM1 u osób z większą masą ciała jest obniżone [19]. W osoczu krwi ujemnie koreluje ono z procentową zawartością tłuszczu oraz stosunkiem talia/biodra (WHR, *waist/hip ratio*) [20]. Redukcja masy ciała powoduje wzrost osoczowego stężenia APM1. W badaniach Hotta i wsp. [21] przeprowadzono redukcję masy ciała w grupie osób chorujących i niechorujących na cukrzycę. Obie grupy stosowały dietę ze stopniowym ograniczaniem kalorii, rozpoczynając od 2000 kcal/d., a kończąc na 800 kcal/d. W obu grupach uzyskano istotny statystycznie spadek BMI — w grupie osób bez cukrzycy z $36,8 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$ do $33,2 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$, w grupie chorych z cukrzycą z $34,8 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ do $30,4 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$. W obu grupach zanotowano istotny statystycznie wzrost stężenia APM1, w grupie bez cukrzycy wynosił on $42 \pm 13\%$, w grupie z cukrzycą — $65 \pm 22\%$. W badaniu tym prześledzono również dobowy profil APM1, insuliny i leptyny. Stężenie leptyny we krwi wykazywało dobowe wahania — najniższe wartości notowano w godzinach porannych, najwyższe — w popołudniowych. Stężenia glukozy i insuliny były podwyższone po każdym posiłku. Z kolei stężenie APM1 we krwi nie wykazywało wahań w ciągu doby, zarówno w grupie chorych z cukrzycą, jak i w grupie osób zdrowych [21]. Jego wzrost natomiast obserwowano również po redukcji masy ciała osiągniętej w wyniku interwencji chirurgicznej. Yang i wsp. [22] przebadali 22 otyłych pacjentów, u których wykonano plastykę żołądka. U osób tych uzyskano 21-procentową redukcję BMI i 46-procentowy wzrost osoczowego stężenia APM1.

Aby wyjaśnić znaczenie obniżonego stężenia APM1 w otyłości, przeprowadzono wiele badań genetycznych. Miały one na celu określenie ewentualnego polimorfizmu genu *APM1* bądź obecności jego mutacji, które wiązałyby się z redukcją stężenia APM1 w osoczu. Do chwili obecnej opisano 3 polimorfizmy genu *APM1*, jeden występujący powszechnie oraz 2 występujące bardzo rzadko. Najczęściej występujący polimorfizm tego genu dotyczy nukleotydu 94 w egzonie 2, gdzie dochodzi do zamiany guaniny na tyminę (G/T). Zmiana ta nie powoduje jednak zmiany struktury białkowej APM1, stąd polimorfizm ten bywa określany jako „niemy” polimorfizm (*silent polymorphism*). Takahashi i wsp. [11] przebadali ten polimorfizm w populacji Japonii. Oceniono genotyp 219 osób — 123 mężczyzn i 96 kobiet w wieku 20–83 lat, z wartością BMI wynoszącą 16–43 kg/m^2 . W populacji tej 77 osób uznano za otyłe, przyjmując jako kry-

terium otyłości BMI > 26,4 kg/m². Wśród przebadanej populacji japońskiej (219 osób) stwierdzono: u 50% układ T/T alleli, u 43% — G/T i u 7% — G/G. W grupie 77 osób otyłych rozkład był bardzo podobny: 50% — T/T, 42% — G/T, 8% — G/G. Wśród pozostałych osób bez otyłości (142 badanych) rozkład poszczególnych alleli kształtował się niemal identycznie: T/T — 50%, G/T — 43%, G/G — 7%. Nie wykazano istotnych różnic w częstości alleli w populacji otyłych i nieotyłych. Nie wykazano również zależności między poszczególnymi allelami a parametrami metabolicznymi, takimi jak stężenie: glukozy, insuliny, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów. Osoby z allelem G wykazywały natomiast niższe, ale nieistotnie statystycznie stężenie APM1 w surowicy krwi: G/G 4,5 µg/ml, G/T 5,9 µg/ml, T/T 6,3 µg/ml [11]. Powyższe obserwacje potwierdzono w badaniach dotyczących populacji europejskiej (*Tubingen Family Study*). Ich autorzy oceniali również zależność między polimorfizmem G/T a otyłością i insulinowrażliwością. U 28% z 371 przebadanych osób stwierdzono obecność allelu G (G/G — 4%, G/T — 23,7%). Wykazano, że u nosicieli allelu G w porównaniu do osób z układem T/T BMI jest istotnie statystycznie wyższe, a insulinowrażliwość określana techniką klamry metabolicznej — istotnie statystycznie niższa. Zaskakujące wyniki uzyskano, dzieląc badaną populację na dwie grupy: osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym dotyczącym cukrzycy typu 2 oraz osoby z wywiadem negatywnym. W tej grupie osób wymienione wyżej zależności między polimorfizmem a BMI oraz insulinowrażliwością utrzymywały się nadal, podczas gdy w grupie z pozytywnym wywiadem rodzinnym były nieobecne. To sugeruje, że u osób bez rodzinnej predyspozycji do cukrzycy typu 2 obecność allelu G może nieznacznie zwiększyć ryzyko otyłości i wtórnej insulinoooporności. W populacji obciążonej wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 2 wpływ obecności allelu G na powikłania metaboliczne nie jest tak wyraźny [23].

Spośród występujących z małą częstotliwością zmian w genie *APM1* wymienić należy dwie dotyczące nukleotydów w egzonie 3. Takahashi i wsp. opisali jedną z nich, dotyczącą nukleotydu 383 w egzonie 3, która ma charakter zamiany C na T. Jej efektem jest mutacja *missense* w kodonie 112, wymiana argininy na cysteinę i, w odróżnieniu od „niemego” polimorfizmu G/T, zmiana struktury białkowej APM1 (Arg112Cys, R112C). Tylko jedna z 219 przebadanych w Japonii osób posiadała tę mutację. Charakteryzowała się ona istotnie statystycznie niższymi wartościami APM1 w porównaniu z przeciętnymi wartościami występującymi u osób bez otyłości

(1,16 µg/ml *vs.* 7,7 µg/ml). Mimo niskiego stężenia APM1 jej BMI pozostawało w granicach normy i wynosiło 25,3 kg/m². Nie będąc jednak osobą otyłą, cierpiała na chorobę niedokrwienną serca oraz chorobę zatorową płuc. Spośród czwórki dzieci tylko u jednej z córek stwierdzono obecność mutacji *missense* R112C. Kobieta ta, mimo niskiego stężenia APM1, również była osobą szczupłą (BMI 21,5 kg/m²) [11]. Znaczenia tej mutacji, jakkolwiek związanej z istotnie obniżonym stężeniem APM1, jeszcze dokładnie nie oceniono. Konieczne są dalsze badania pozwalające oszacować częstość tej mutacji i jej związek ze stężeniem APM1 i parametrami metabolicznymi.

Drugą z rzadziej występujących zmian w genie *APM1* jest zamiana T na C w nukleotydzie 331 w egzonie 3, dająca *missensowną* mutację Tyr111His. Jej częstość w populacji niemieckiej oceniono na 4% [24].

Adiponektyna jako czynnik zapobiegający rozwojowi miażdżycy

Miażdżycy jest procesem złożonym. W jej początkowym stadium sugeruje się duży udział procesów zapalnych, które najprawdopodobniej modulowane są przez cytokiny produkowane przez tkankę tłuszczową. Proces miażdżycowy zapoczątkowywany jest przez przyleganie do uszkodzonego endothelium ściany naczyniowej obecnych w krwioobiegu monocytów. Pod wpływem TNF na powierzchni uszkodzonego śródbłonka nasila się ekspresja białek będących receptorami dla monocytów m.in. VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), E-selektyny, ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) [25]. Monocyty infiltrują do przestrzeni podśródbłonkowej, tam różnicując się w makrofagi. Te zaś, wychwytyjąc cholesterol frakcji LDL z krążenia, stopniowo ulegają transformacji w komórki „piankowate”. W procesie tym istotną rolę odgrywają receptory klasy A i B MSR (*macrophage scavenger receptor*) [26]. Procesy akumulacji lipidów w komórkach podśródbłonkowych oraz inicjowane tym reakcje zapalne stanowią kluczowe problemy wczesnej fazy miażdżycy. Badania ostatnich lat sugerują, że cytokiny produkowane przez tkankę tłuszczową modulują przebieg tych procesów.

Opublikowane w 1999 roku w *Circulation* wyniki badań Ouchi i wsp. pozwalały wysnuć hipotezę, że APM1 hamuje indukowaną przez TNF ekspresję śródbłonkowych białek będących receptorami dla monocytów [27]. Dalsze badania tego zespołu potwierdziły rolę APM1 w modulacji zapalnej odpowiedzi komórek śródbłonka zapoczątkowującej proces miażdżycowy. W badaniach tych inkubowano

hodowlę ludzkich komórek z endothelium aorty z APM1 w stężeniu 50 $\mu\text{g/ml}$. Następnie tak przygotowane komórki poddawano działaniu TNF. Adiponektyna hamowała zależną od TNF ekspresję VCAM-1, E-selektyny, ICAM-1 białek — receptorów dla monocytów [28]. Sama APM1 hamuje także sekrecję TNF z ludzkich monocytów i makrofagów [29]. Ouchi i wsp. prowadzili również badania nad wpływem APM1 na akumulację lipidów w ludzkich makrofagach. Wykazali oni, że charakteryzuje się ona silnym efektem inhibitoryjnym w stosunku do receptora A MSR. Ponieważ A MSR bierze udział w transformacji monocytów do makrofagów, które następnie infiltrują do przestrzeni podśluzówkowej, wydaje się, że APM1 hamuje proces miażdżycowy we wczesnym stadium jego rozwoju. Co więcej, dodawanie jej do hodowli ludzkich makrofagów powodowało istotny spadek zawartości estrów cholesterolu w tych komórkach. W porównaniu z makrofagami, do których nie dodano APM1, spadek ten wynosił około 50%. Przedstawione spostrzeżenia potwierdzają jej rolę w transformacji monocytów w komórki piankowate budujące blaszkę miażdżycową [30]. Cytowane badania sugerują, że APM1 jest endogennym modulatorem funkcji komórek endothelium oraz bierze udział w hamowaniu procesów miażdżycowych. Sugeruje się, że może być ona pomocna w ocenie ryzyka wieńcowego. Wykazano bowiem, że osoczowe stężenie APM1 jest istotnie niższe u pacjentów z chorobą wieńcową niż u zdrowej populacji kontrolnej, niezależnie od wieku i BMI [27].

Rola adiponektyny w patogenezie insulinooporności i jej następstw

Insulinooporność jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i cukrzycy. Często towarzyszy ona nadmiernemu gromadzeniu się tkanki tłuszczowej wisceralnej. Badania ostatniej dekady sugerują, że w rozwoju insulinooporności i jej następstw kluczową rolę odgrywają białka produkowane w adipocytach, które wydzielane do krwiobiegu regulują metabolizm tkanki tłuszczowej oraz innych narządów. Adiponektyna jest jednym z białek syntetyzowanych w adipocytach, które prawdopodobnie odgrywają rolę w patogenezie insulinooporności. Doniesienia wielu autorów wskazują, że stężenie APM1 w surowicy krwi jest obniżone w stanach insulinooporności oraz w cukrzycy typu 2 [20, 21]. Mechanizmy łączące insulinooporność i APM1 są badane na modelach zwierzęcych. Małpy rhesus (*Macacca mulatta*) są uznanym modelem ludzkiej cukrzycy

typu 2. Zwierzęta te spontanicznie rozwijają otyłość ze spadkiem insulinooporności tkanek i hiperinsulinemią, a następnie cukrzycą typu 2. Stężenie APM1 zaczyna się u nich obniżać już przy niewielkim przyroście masy ciała, a spadkowi temu towarzyszy wzrost insulinooporności i hiperinsulinemia. Podział otyłych zwierząt na grupę z niskim i z wysokim stężeniem APM1 wykazał, że małpy z hipoadiponektynią cechowały się większą insulinoopornością niż te z prawidłowym stężeniem. Badania z użyciem euglikemicznej kłamy metabolicznej wykazały, że otyłe małpy z niższym stężeniem APM1 miały znacząco niższy stymulowany glukozą pobór insuliny przez tkanki obwodowe (tzw. *M rate*). Stężenie osoczowej APM1 korelowało z wartością *M* [14].

Zaburzenia adipocytokin w otyłości wydają się odgrywać kluczową rolę w rozwoju insulinooporności. Adiponektyna, hamując wpływ TNF na adipocyty, przeciwdziała rozwojowi insulinooporności. Z kolei TNF, którego stężenie wzrasta w otyłości, może powodować supresję wydzielania APM1 z adipocytów. Obniżone stężenie APM1 w otyłości może następnie pogłębiać insulinooporność spowodowaną przez TNF. Powstaje swoiste błędne koło napędzające mechanizm insulinooporności [31].

Rolę APM1 w rozwoju insulinooporności potwierdzają badania receptora PPARG (*peroxisome proliferator activated receptor*). Należy on do rodziny hormonalnych receptorów jądrowych, jest czynnikiem aktywującym transkrypcję genów enzymów uczestniczących w procesie β -oksydacji, a także w procesach metabolizmu lipidów i węglowodanów oraz w procesach zapalnych. Receptor ten aktywowany jest przez wiele czynników stymulujących proliferację peroksyosomów, m.in. przez prostanoidy, tiazolidinediony, analogi N-(2-benzoylphenyl)-tyrozyny oraz przez kwasy tłuszczowe pochodzące z diety bogatotłuszczowej [32]. Badania sugerują udział receptorów PPARG w złożonych wewnątrzkomórkowych mechanizmach wpływających na różnicowanie komórek tłuszczowych. Syntetyczne ligandy PPARG, tiazolidinediony (TZD), stanowią nową klasę leków stosowanych w cukrzycy typu 2. Preparaty te znacząco zwiększają ekspresję i sekrecję APM1 *in vivo* i *in vitro*, zarówno u ludzi jak i u zwierząt, a także znoszą hamujący efekt TNF na produkcję APM1 [33]. Mechanizmu tego zjawiska do końca nie wyjaśniono, wydaje się, że ma ono związek z wielkością adipocytów. Okuno i wsp. zwrócili uwagę, że w rozwoju insulinooporności może odgrywać rolę wielkość adipocytów. U szczurów *Zucker* (*fa/fa*) z insulinoopornością są one większe niż u tych bez insulinooporności [34]. Sugeruje się, że aktywacja receptora PPARG przez TZD powoduje wzrost liczby „małych” adipocytów i zastę-

powanie „dużych” przez „małe”, co indukuje spadek uwalniania TNF i wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej. Małe adipocyty są także źródłem zwiększonego uwalniania APM1 [14].

Podsumowanie

Adiponektyna jest jednym z białek produkowanych przez tkankę tłuszczową. Gen dla tej kolektywy znajduje się na chromosomie 3q27, gdzie zlokalizowane są również geny podatności na cukrzycę i zespół metaboliczny [35]. W badaniach epidemiologicznych zwrócono uwagę na fakt, że obniżone stężenie APM1 w surowicy krwi występuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z chorobą wieńcową. Hipoadiponektynemia występuje również w stanach insulinoporności tkankowej, a jej wielkość koreluje z wartością insulinoporności. Stężenie APM1 spada także w otyłości. Postuluje się, że APM1 działa antymiażdżycowo poprzez hamujący wpływ na reakcje zapalne w śródbłonku, modulowane m.in. przez TNF i inne mediatory zapalne. Obniżone stężenie APM1, szczególnie w stanach insulinoporności oraz w cukrzycy typu 2, może pośrednio prowadzić do rozwoju makroangiopatii oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Ocena stężenia APM1 może być przydatna w ocenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Natomiast jej rola w warunkach fizjologicznych oraz w stanach patologii związanych z zaburzeniami metabolicznymi, a także ich następstwami, m.in. chorobą wieńcową, wymaga dalszych badań. Niezbędna jest również dalsza ocena polimorfizmu genu *APM1* oraz jego związku z nieprawidłowymi wartościami parametrów metabolicznych.

Streszczenie

Adiponektyna (APM1) jest jednym z białek produkowanych przez tkankę tłuszczową, kodowanym przez gen położony na chromosomie 3q27, zbudowanym z 3 egzonów i 2 intronów. Składa się ona z 244 aminokwasów; w budowie swojej zbliżona jest do kolagenu typu VIII, Xa, a także składowej komplementu C1q. Stężenie APM1 w surowicy krwi jest obniżone w otyłości, insulinoporności, cukrzycy typu 2 oraz w chorobie wieńcowej. Redukcja masy ciała osiągnięta zarówno dzięki diecie niskokalorycznej, jak i w wyniku interwencji chirurgicznej powoduje wzrost osoczowego stężenia APM1. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach sugerują, że cytokiny pro-

dukowane przez tkankę tłuszczową, w tym APM1, modulują procesy akumulacji lipidów w komórkach podśródbłonkowych oraz zachodzące tam reakcje zapalne. Wydaje się, że APM1 hamuje proces miażdżycowy we wczesnym stadium jego rozwoju. Ocena stężenia APM1 może być pomocna w ocenie ryzyka wieńcowego. Wykazano bowiem, że osoczowe stężenie APM1 jest istotnie niższe u pacjentów z chorobą wieńcową niż u zdrowych osób populacji kontrolnej, niezależnie od wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Adiponektyna jest jednym z białek syntetyzowanych w adipocytach, które wydają się odgrywać rolę w patogenezie insulinoporności. Jej rola w warunkach fizjologicznych oraz w stanach patologii związanych z zaburzeniami metabolicznymi, a także ich następstwami wymaga dalszych badań.

słowa kluczowe: adiponektyna, tkanka tłuszczowa, otyłość, insulinoporność, miażdżycy

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 3, strony 229–234.

Piśmiennictwo

- Ahime R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends. Endocrinol. Metabol.* 2000; 11: 327–332.
- Shuldiner A.R., Yang R., Gong D-W. Resistin, obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (18): 1345–1346.
- Bray G.A., York D.A. Leptin and clinical medicine. A new piece in the puzzle of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2771–2778.
- Vilcek J., Lee T-H. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J. Biol. Chem.* 1991; 266 (12): 7313–7316.
- Klagsburn M., D'Amore P.A. Regulations of angiogenesis. *Annu. Rev. Physiol.* 1991; 53: 217–239.
- Sunderkotter C., Goebeler M., Shulze-Osthoff K., Bhardiwaj R., Sorg C. Macrophage-derived angiogenesis factors. *Pharmacol. Ther.* 1991; 51: 195–216.
- Nakagami H., Cui T-X., Iwai M., Shiuchi T., Takeda-Matsumura Y., Wu L., Horiuchi M. Tumor Necrosis Factor- α inhibits Growth Factor mediated cell proliferation through SHP-1 activation in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 238–242.
- Shimomura I., Funahashi T., Takahashi M., Maeda K., Kotani K., Nakamura T., Yamashita S., Miura M., Fukuda Y., Takemura K., Tokunaga K., Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.* 1996; 2: 800–803.
- Juhan-Vague I., Roul C., Alessi M.C., Ardisson J.P., Heim M., Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients — relationship with plasma insulin. *Thromb. Haemost.* 1989; 61: 370–373.
- Steppan C-M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahimo S.R., Lazar M.A. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409 (6818): 307–312.
- Takahashi M., Arita Y., Yamagata K., Matsukawa Y., Okutomi K., Horie M., Shimomura I., Hotta K., Kuriyama H., Khira S., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsu-

- zawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (7): 861–868.
12. Saito K., Tobe T., Minoshima S., Asakawa S., Sumiya J., Yode M., Nakano Y., Shimizu N., Tomita M. Organisation of the gene for gelatin-binding protein (GBP 28). *Gene* 1999; 229 (1–2): 67–73.
13. Halleux C.-M., Takahashi M., Delporte M.L., Detry R., Funahashi T., Matsuzawa Y., Brichard S.M. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 288 (5): 1102–1107.
14. Hotta K., Funahashi T., Bodkin N.L., Ortmeier H.K., Arita Y., Hansen B.C., Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in Rhesus Monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133.
15. Fawcett R.L., Waechter A.S., Williams L.B., Zhang P., Louie R., Jones R., Inman M., Huse J., Considine R.V. Tumor necrosis factor- α inhibits leptin production in subcutaneous and omental adipocytes from morbidly obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 530–535.
16. Gottschling-Zeller H., Birgel M., Rohring K., Hauner H. Effect of tumor necrosis factor- α and transforming growth factor β 1 on plasminogen activator inhibitor-1 secretion from subcutaneous and omental human fat cells in suspension culture. *Metabolism* 2000; 49: 666–671.
17. Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M., Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 290 (3): 1084–1089.
18. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y., Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 221: 286–289.
19. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoaka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 79–83.
20. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., Tataranni P.A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (5): 1930–1935.
21. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y., Iwahashi H., Kuriyama H., Ouchi N., Maeda K., Nishida M., Kihara S., Sakai N., Nakajima T., Hasegawa K., Muraguchi M., Ohamoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Hanafusa T., Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595–1599.
22. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C.L., Chen C.L., Tai T.Y., Chuang L.M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (5): 1930–1935.
23. Stumvoll M., Tschrirter O., Fritsche A., Staiger H., Renn W., Weisser M., Machicao F., Haring H. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (1): 37–41.
24. Schaffler A., Barth N., Palitzsch K.D., Drobnik W., Scholmerich J., Schmitz G. Mutation analysis of the human adipocyte-specific apM-1 gene. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30: 879–887.
25. Davies M.J., Gordon J.L., Gearing A.J., Pigott R., Woolf N., Katz D., Kyriakopoulos A. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J. Pathol.* 1993; 171: 223–229.
26. Matsumoto A., Naito M., Itakura H. Human macrophage scavenger receptors: primary structure, expression, and localization in atherosclerotic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1990; 87: 9133–9137.
27. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Maeda K., Kuriyama H., Okamoto Y., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
28. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Okamoto Y., Maeda K., Kuriyama H., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–1301.
29. Yokota T., Oritani K., Takahashi I., Ishikawa J., Matsuyama A., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Tenner A.J., Tomiyama Y., Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723–1732.
30. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Nishida M., Matsuyama A., Okamoto Y., Ishigami M., Kuriyama H., Kishida K., Nishizawa H., Hotta K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–1063.
31. Hu E., Liang P., Spiegelman B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 10697–10703.
32. Lenhard J.M. PPAR gamma/RxR as a molecular target for diabetes. *Receptors Channels* 2001; 7 (4): 249–258.
33. Maeda K., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 1094–1099.
34. Okuno A., Tamemoto H., Tobe K., Ueki K., Mori Y., Iwamoto K., Umesono K., Akanuma Y., Fujiwara T., Horikoshi H., Yazaki Y., Kadowaki T. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1354–1361.
35. Vionnet N., Hani El-H., Dupont S., Gallina S., Francke S., Dotte S., Matos F., Durand E., Lepretre F., Lecoœur C., Gallina P., Zekiri L., Dina C., Froquel P. Genomewide search for type 2 diabetes — susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1470–1480.