

Marta Dąbrowska, Dorota Szydłarska, Ewa Bar-Andziak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adiponektyna a insulinooporność i miażdżyca

Adiponectin, insulin resistance and atherosclerosis

STRESZCZENIE

Adiponektyna (ADPN) jest cytokiną wytwarzaną w tkance tłuszczowej. Wpływa na szereg procesów metabolicznych, szczególnie na przemianę węglowodanów i kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach, pośrednio oddziałując na wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę. Adiponektyna może w związku z tym wykazywać działanie przeciwmiażdżycowe, zwiększające insulinowrażliwość, a także przeciwzapalne. Jako potencjalny biomarker służący oznaczaniu insulinooporności może być przydatna w ocenie klinicznej. Zmiany stężenia ADPN wykazują związek nie tylko z insulinoopornością i ryzykiem rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale także chorób sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: adiponektyna, insulinowrażliwość, tkanka tłuszczowa, otyłość, choroby układu sercowo-naczyniowego

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 3, 186–191

ABSTRACT

Adiponectin (ADPN) is adipocytokine secreted by adipose tissue. Adiponectin modulates many of the metabolic processes, especially the metabolism of carbohydrates and fatty acids in the liver cells and muscles, indirectly influences on the insulin resistance. Thereby it shows the anti-inflammatory, probably anti-atherogenic activity and improves insulin sensitivity. Adiponectin as a biomarker of insulin resistance that may have potential diagnostic value. Changes of the adiponectin's concentration are related not only to

insulin resistance and the risk of the development of the diabetes of type 2, but also the risk of cardiovascular diseases.

Key words: adiponectin, insulin sensitivity, adipose tissue, obesity, cardiovascular disease

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2011, vol. 7, No 3, 186–191

Adiponektyna (ADPN), występująca także pod nazwami AdipoQ, GBP-28, Acrp30, apM1, jest białkiem o masie około 30 kDa, złożonym z 247 aminokwasów, syntetyzowanym w tkance tłuszczowej. Wykazuje strukturalne podobieństwo do kolagenu typu VIII, X oraz składowej dopełniacza C1q [1].

Tkanka tłuszczowa, pełniąca w organizmie rolę magazynu substancji wysokoenergetycznych, jest jednocześnie aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego. Wytwarzane są bowiem w niej liczne czynniki regulujące procesy łaknienia, wpływające na równowagę energetyczną szlaków metabolicznych oraz na procesy zapalne. Należą do nich między innymi: czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukina-6 (IL-6), inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*), angiotensyna II, adiposyna, adiponektyna, leptyna czy rezystyna.

Adiponektyna jest syntetyzowana głównie przez dojrzałe adipocyty tkanki tłuszczowej podstawowej. Natomiast tkanka tłuszczowa trzewna jest znikomym źródłem tej substancji i przyczynia się do rozwoju insulinooporności oraz zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Ostatnio wykazano możliwość syntezy niewielkich ilości ADPN, także w komórkach

Adres do korespondencji: lek. Marta Dąbrowska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 28 73, faks: 22 599 29 75
e-mail: mdabrowska2@wum.edu.pl
Copyright © 2011 Via Medica
Nadesłano: 25.05.2011 Przyjęto do druku: 6.07.2011

mięśniowych [2], kardiomiocytach [3] oraz osteoblastach [4].

Adiponektyna, wydzielana przez adipocyty, występuje w osoczu w kilku formach molekularnych: w postaci niskocząsteczkowej (LMW, *low molecular weight*), średnicząsteczkowej (MMW, *middle molecular weight*), multimerów o dużej masie cząsteczkowej (HMW, *high molecular weight*) oraz globularnej, C-końcowej domeny [5]. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że poszczególne formy ADPN odgrywają różne role w fizjologii i patofizjologii insulinooporności [6].

Adiponektyna stanowi 0,01% wszystkich białek osocza. Jest substancją o długim okresie półtrwania. Stężenie ADPN we krwi jest stabilne i stosunkowo wysokie w porównaniu z innymi hormonami — zawiera się w przedziale 1–30 $\mu\text{g/ml}$. U kobiet stężenie ADPN jest wyższe niż u mężczyzn [7]. Opisywane są także różnice stężeń ADPN związane z przynależnością do różnych grup etnicznych [8].

Stężenie ADPN w osoczu jest odwrotnie proporcjonalne do wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenia insuliny oraz triglicerydów, a wprost proporcjonalne do stężenia cholesterolu frakcji HDL [9].

Stwierdzenie, czy ADPN występuje w osoczu w stężeniach wykraczających poza wartości prawidłowe, jest trudne, ponieważ wymaga oznaczenia stężenia każdej z izoform ADPN, a następnie określenia ich wzajemnych proporcji. Komercyjne testy immunoenzymatyczne nie są do tego celu przystosowane. Dlatego też wiarygodna interpretacja wyników pomiaru stężenia ADPN w osoczu uzyskana przy ich pomocy jest trudnym wyzwaniem diagnostycznym.

Mechanizmy regulacji syntezy ADPN nie zostały jeszcze dokładnie poznane. Dotychczas opisano wzrost ekspresji genu ADPN, regulowany na etapie transkrypcji przez receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) [10].

Receptory aktywowane przez PPAR są grupą receptorów jądrowych o budowie steroidowej, szeroko rozpowszechnioną w komórkach. Pełnią one rolę ligandozależnych czynników transkrypcyjnych, które regulują ekspresję licznych genów związanych z metabolizmem węglowodanów, tłuszczów i białek oraz z proliferacją wielu typów komórek i przebiegiem stanu zapalnego. Wyróżnia się trzy rodzaje tych receptorów:

- PPAR- α , które wykazują ekspresję w brunatnej tkance tłuszczowej, a w mniejszym stopniu w nerkach, sercu i wątrobie; wpływają na transport i metabolizm lipidów;
- PPAR- δ (poprzednio PPAR- β), które wykazują ekspresję w podobnym stopniu w różnych tkankach i komórkach;

- PPAR- γ , wykazujące ekspresję w tkance tłuszczowej, a w mniejszym stopniu w nerkach, sercu i płucach, odgrywają rolę w różnicowaniu i dojrzewaniu adipocytów, a także zwiększają insulinooporność tkanek obwodowych.

Mutacje tych receptorów mogą mieć znaczenie w regulacji czynności komórek tkanki tłuszczowej.

Aktywacja receptorów PPAR- α prowadzi do zmniejszenia glukoneogenezy w wątrobie, zwiększenia zużycia glukozy i oksydacji kwasów tłuszczowych [10]. Tiazolidynodiony, agoniści PPAR- γ , zwiększają ekspresję genu dla ADPN [11], a TNF- α i β oraz aktywacja receptorów adrenergicznych powodują obniżenie stężenia ADPN.

Zróżnicowanie etniczne stężenia ADPN oraz niejednorodność w przebiegu klinicznym różnych schorzeń, przebiegających z nieprawidłowym stężeniem tego białka, mogą wynikać z polimorfizmu genu ADPN i występowania różnych jej wariantów molekularnych. Mutacje genu ADPN oraz określone polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) mogą sprzyjać insulinooporności [12]. Wydaje się również, że gen ADPN zlokalizowany w obszarze 3q27 w pobliżu *locus* jest związany z rozwojem cukrzycy typu 2 [13].

Funkcje endo- i parakryne w poszczególnych tkankach są zależne nie tylko od stężeń ADPN w osoczu, ale także od różnej ekspresji jej receptorów. Adiponektyna wywiera działanie za pośrednictwem receptorów błonowych (AdipoR1, AdipoR2) oraz za pośrednictwem T-kadheryny, która jest receptorem dla ADPN zlokalizowanym w komórkach mięśni gładkich naczyń i komórkach śródbłonka [14]. Ekspresję AdipoR1 wykazano głównie w komórkach mięśni szkieletowych, natomiast AdipoR2 w hepatocytach. Stwierdzono również ekspresję mRNA AdipoR1 i AdipoR2 w komórkach β wysp trzustki [15]. Aktywacja tych receptorów prowadzi do pobudzenia ekspresji enzymów powodujących zwiększenie oksydacji kwasów tłuszczowych, wzrostu wychwyty glukozy oraz zmniejszenia glukoneogenezy, co w efekcie prowadzi do zwiększenia insulinooporności tkanek.

Adiponektyna stymuluje fosforylację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *AMP protein kinase*) [16]. Aktywacja AMPK prowadzi do zahamowania szlaków anabolicznych, takich jak zwiększenie wychwyty glukozy przez miocyty, oksydację kwasów tłuszczowych.

Liczne dane wskazują na to, że ADPN działa jako endogenny czynnik zwiększający wrażliwość na insulinę (obniżający glikemię bez wzrostu stężenia insuliny) [17]. Adiponektyna stymuluje metabolizm tkanki tłuszczowej oraz zwiększa wrażliwość tkanki mięśniowej

wej i komórek wątroby na insulinę, zwiększając tym samym insulinowrażliwość tkanek [18]. Daimon i wsp. [19] wykazali, że ADPN jest niezależnym czynnikiem modulującym progresję cukrzycy typu 2.

Prawdopodobnie zwiększenie insulinowrażliwości jest następstwem kilku mechanizmów, do których należą:

- zwiększenie transportu i oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych, zmniejszenie odkładania się triglicerydów w mięśniach szkieletowych;
- zmniejszenie glikemii przez zahamowanie procesu glukoneogenezy w wątrobie (hamowanie ekspresji enzymów biorących udział w tym procesie);
- bezpośredni wpływ na receptorowe i pozareceptorowe mechanizmy sygnałowe insuliny (C-końcowa domena ADPN zwiększa stężenie substratu dla receptora insuliny, kinazy proteinowej B w mięśniach szkieletowych);
- hamowanie aktywności TNF- α w tkance tłuszczowej (redukcja wydzielania TNF- α oraz hamowanie sygnału TNF- α w makrofagach zlokalizowanych w śródbłonku naczyń).

Jednocześnie TNF- α jest czynnikiem hamującym ekspresję ADPN w tkance tłuszczowej, a odwracalność tego efektu mogą powodować tiazolidynediony.

Obserwacje dotyczące działania ADPN u ludzi w różnych sytuacjach klinicznych dostarczyły informacji o jej przeciwstawnym znaczeniu, a interpretacja rezultatów nie zawsze jest jednoznaczna. Badania przeprowadzone w grupie 899 osób ze stabilną chorobą wieńcową dowiodły, że mimo pożądanego profilu metabolicznego (rzadsze występowanie cukrzycy, niższe BMI, cholesterol frakcji LDL, cholesterol całkowity, triglicerydy) wyższe stężenia ADPN wiązało się z częstszym występowaniem niedokrwienia mięśnia serca spowodowanego wysiłkiem fizycznym [20].

Odmienne zależności wykazali w swojej pracy Mantzoros i wsp. [21], którzy w badaniu przeprowadzonym u 925 kobiet chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzili, że stężenie ADPN w osoczu nie koreluje ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego, występuje natomiast dodatnia korelacja ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Ponieważ ADPN jest hormonem tkanki tłuszczowej, liczne badania poświęcono relacji między masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej i zmianami tych parametrów w różnych sytuacjach a stężeniami ADPN w osoczu i surowicy. Wykazano wzrost stężenia ADPN w skutek redukcji masy ciała po zastosowaniu diety niskokalorycznej [22]. Wysokie stężenie ADPN obserwowano u chorych na anoreksję i bulimię [23]. Wydawałoby się, że większa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie powinna skutkować zwiększoną produkcją ADPN, jednak zaobserwowano odwrotną zależność.

Stężenie ADPN wzrasta po operacjach bariatrycznych [24], jednak po usunięciu podskórnej tkanki tłuszczowej metodą liposukcji podobnego zjawiska nie obserwowano [25] — jest to prawdopodobnie związane z redukcją tylko podskórnej tkanki tłuszczowej, nie zaś trzewnej. Prawdopodobnie leptyna, hormon wytwarzany w podskórnej tkance tłuszczowej, może hamować syntezę ADPN w adipocytach. Istnieje także koncepcja, że hipertroficzne adipocyty syntetyzują mniej ADPN, wymaga to jednak dalszych badań.

Cambuli i wsp. [26] zbadali 104 dzieci z otyłością, u których porównali wyjściowe stężenia ADPN ze stężeniami obserwowanymi po roku od wprowadzenia modyfikacji stylu życia. Okazało się, że po zastosowaniu diety i zwiększeniu aktywności fizycznej stężenie ADPN wzrosło o 245%, osiągając poziomy obserwowane u dzieci zdrowych. Stężenie ADPN wzrastało proporcjonalnie do stopnia redukcji masy ciała.

W lipodystrofii u osób zakażonych wirusem HIV obserwacja dynamiki stężeń ADPN ujawniła interesujące zjawiska. Stężenie ADPN u seropozytywnych mężczyzn z lipodystrofią odpowiadało około 50% stężenia u chorych bez lipodystrofii i stanowiło jedynie około 25% stężenia u osób seronegatywnych. Wykazano, że leki antyretrowirusowe obniżają stężenie ADPN, co prowadzi do zmniejszenia insulinemii, rozwoju cukrzycy i lipodystrofii [27].

Tkanka tłuszczowa wydziela cytokiny prozapalne, które odgrywają istotną rolę w patogenezie miażdżycy. Adiponektyna wykazuje pośrednie działanie poprzez zahamowanie aktywności prozapalnego TNF- α [28], a także przez indukowanie produkcji przeciwzapalnych cytokin (IL-10) i IL1Ra [29]. Ponadto stwierdzono, że zwiększone stężenie ADPN może obniżyć stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [30]. W badaniach doświadczalnych ADPN wykazuje działanie antyaterogenne przez hamowanie proliferacji i migrację komórek mięśni gładkich oraz hamowanie przekształcania makrofagów w komórki piankowe [31]. Adiponektyna zwiększa syntezę tlenu azotu, hamuje stymulację przylegania monocytów do komórek śródbłonka przez TNF- α oraz powoduje zmniejszenie ilości białek adhezyjnych VCAM 1 (*vascular cell adhesion molecule*) i ICAM 1 (*intercellular adhesion molecule*), przez co spowalnia proces miażdżycowy [32].

Przeprowadzone obserwacje skłaniają do poszukiwania roli ADPN w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Powstała hipoteza, że niskie stężenie ADPN, związane ze zwiększoną sekrecją cytokin prozapalnych, białka C-reaktywnego, jak również dys-

funkcją komórek śródbłonka jest jednym z elementów sprzyjających rozwojowi miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych.

W części obserwacji klinicznych wykazano, że niskie stężenie ADPN może być uważane za predyktor występowania i rozwoju niestabilnej choroby wieńcowej [33]. Przyпуска się, że lokalne uwalnianie ADPN z tkanki tłuszczowej nasierdziowej i w mięśniu serca może przeciwdziałać rozwojowi miażdżycy naczyń wieńcowych [34].

Odmienne argumenty dostarczyli autorzy amerykańscy w publikacji danych dotyczących związku między stężeniem ADPN a ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej. W latach 1992–2001 poddano badaniu 5888 osób powyżej 65. roku życia — uczestników badania *Cardiovascular Health Study*. Obserwowano silny związek między wyższymi stężeniami ADPN i wzrostem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej (po uwzględnieniu innych niezależnych czynników ryzyka) [35]. W badanej grupie opisano też różnice w stężeniach ADPN w zależności od postaci choroby wieńcowej. Uzyskane przez tych autorów wyniki pozostają w sprzeczności z wcześniejszymi badaniami szwedzkich naukowców, którzy badając populację zdrowych mężczyzn obserwowali znacząco niższe stężenia ADPN u osób z chorobą wieńcową [36].

Podwyższone stężenie ADPN oraz jej frakcji HMW stwierdzano także u osób z niewydolnością serca [37]. Stężenie ADPN w osoczu wzrasta w niewydolności serca wraz z postępem choroby i wykazuje dodatnią korelację ze stężeniem NTproBNP, co wskazywałoby na potencjalną możliwość jej wykorzystania jako markera ciężkości choroby [38]. Wysokie stężenie ADPN u osób z niewydolnością serca wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, niezależnie od występowania innych czynników ryzyka [39].

Badacze chińscy i japońscy obserwowali u myszy zmniejszenie stężenia ADPN i liczby jej receptorów w mięśniu serca objętym przerostem [40]. Doświadczenia te mogą wskazywać na istnienie miejscowego systemu ADPN w mięśniu serca, który może zapobiegać przerostowi mięśnia serca, zjawisku remodelingu i odgrywać rolę w patogenezie niewydolności serca [40].

Podobnych argumentów mogą dostarczyć obserwacje przeprowadzone u ludzi wskazujące na ujemną korelację między stężeniami ADPN w osoczu a stopniem przerostu lewej komory ocenianym na podstawie badania ultrasonograficznego [41].

Polscy badacze wykazali niższe stężenie ADPN w grupie mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca w porównaniu z grupą zdrowych osób, co może sugerować związek między obniżonym

stężeniem ADPN i zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [42].

Hipoadiponektynemia może być niezależnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego [43]. Istnieje zależność między polimorfizmami genu dla ADPN a nadciśnieniem tętniczym [44]. Baumann i wsp. [45] wykazali, że osoby z nadciśnieniem tętniczym mają obniżone stężenie izoformy HMW adiponektyny, która uważana jest za najbardziej aktywną, zaś podwyższone stężenia izoformy LMW. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem ADPN może być następstwem zwiększonego uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek naczyń [46, 47] oraz wpływu na ośrodkowy układ współczulny [48].

Adamczak i wsp. [49] podjęli się oceny związku między stężeniem ADPN i ciśnieniem tętniczym. Wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym stężenie ADPN było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono negatywną korelację między stężeniem ADPN a średnią, skurczową i rozkurczową wartością ciśnienia tętniczego.

Istnieją doniesienia o zwiększeniu stężenia ADPN u ludzi pod wpływem działania leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Yilmaz i wsp. [50] porównali wpływ metoprololu, amlodipiny, doksazosyny, ramiprilu i walsartanu, stwierdzając znaczący wzrost stężenia ADPN u osób leczonych ramiprilem i walsartanem. Wykazano, że podczas leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny i receptora mineralokortykoidowego [51] oraz agonistą receptorów imidazolinowych [52] dochodzi do wzrostu stężenia ADPN w osoczu.

Badano także wpływ leków hipolipemizujących na stężenia ADPN. Koh i wsp. [53] wykazali, że fenofibraty poza korzystnym wpływem na profil lipidowy znacząco podwyższają stężenie ADPN i zwiększają insulino-wrażliwość u pacjentów z zespołem metabolicznym i hipertriglicerydemią. Wyniki badań dotyczące wpływu statyn na ADPN różnią się w zależności od badanej populacji oraz stosowanego leku. Wykazano, że u osób stosujących prawastatynę stężenie ADPN jest znacząco wyższe [54].

Podsumowanie

Znajomość podstaw patofizjologicznych efektów działania ADPN daje nadzieję na wykorzystanie tej adipokiny w celach diagnostycznych i terapeutycznych. Wśród efektów metabolicznych ADPN uwagę zwraca działanie zmniejszające insulinooporność.

Wczesne rozpoznawanie i leczenie insulinooporności, często współistniejącej z nadwagą i otyłością, umożliwiają zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Adiponektyna, biorąc udział w procesach leżących u podstawy rozwoju cukrzycy, miażdżycy oraz choroby wieńcowej, może stać się biomarkerem służącym do oszacowania ryzyka występowania, a także być przydatną w zapobieganiu tym chorobom. Określenie zależności między obniżonym stężeniem ADPN a wy-

stąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie dostępnych badań nie jest możliwe. Wydaje się, że dalsze badania powinny dotyczyć czynników zwiększających stężenie ADPN, takich jak modyfikacja stylu życia oraz leki hipolipemizujące i hipotensyjne.

Poza regulacją gospodarki węglowodanowej w warunkach doświadczalnych ADPN wykazuje działanie przeciwzapalne i hamujące rozwój miażdżycy. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań nad plejotropowym działaniem ADPN na narządy i tkanki.

Piśmiennictwo

- Pajvani U.B., Du X., Combs T.P., i wsp.: Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 9073–9085.
- Krause M.P., Liu Y., Vu V. i wsp.: Adiponectin is expressed by skeletal muscle fibers and influences muscle phenotype and function. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008; 295: 203–212.
- Piñero R., Iglesias M.J., Gallego R. i wsp.: Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579: 5163–5169.
- Shinoda Y., Yamaguchi M., Ogata N. i wsp.: Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J. Cell. Biochem.* 2006; 99: 196–208.
- Kadowaki T., Yamauchi T.: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 439–451.
- Hara K., Horikoshi M., Yamauchi T. i wsp.: Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1357–1362.
- Arita Y., Kihara S., Ouchi N. i wsp.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 79–83.
- Mente A., Razak F., Blankenberg S. i wsp.: Ethnic variations in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2010; 33: 1629–1634.
- Chan K.C., Chou H.H., Wu D.J. i wsp.: Diabetes mellitus has an additional effect on coronary artery disease. *Jpn. Heart J.* 2004; 45: 921–927.
- Yamauchi T., Kamon J., Waki H. i wsp.: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001; 7: 941–946.
- Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. i wsp.: PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–2099.
- Ohashi K., Ouchi N., Kihara S. i wsp.: Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1195–1200.
- Stumvoll M., Tschritter O., Fritsche A. i wsp.: 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: 37–41.
- Hug C., Wang J., Ahmed N.S. i wsp.: T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 10308–10313.
- Kharroubi I., Rasschaert J., Eizirik D.L. i wsp.: Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 312: 1118–1122.
- 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.
- Berg A.H., Combs T.P., Du X. i wsp.: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.* 2001; 7: 947–953.
- Dyck D.J.: Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2009; 34: 396–402.
- Daimon M., Oizumi T., Saitoh T. i wsp.: Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes Care* 2003; 26: 2015–2120.
- Zhang M.H., Spies C., Ali S. i wsp.: Adiponectin and inducible ischemia in patients with stable coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2009; 205: 233–239.
- Mantzoros C.S., Li T., Manson J.E. i wsp.: Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4542–4548.
- Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T. i wsp.: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3815–3819.
- Tagami T., Satoh N., Usui T. i wsp.: Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1833–1837.
- Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S. i wsp.: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 2005–2010.
- Busetto L., Busetto F., Zocchi M. i wsp.: The effects of the surgical removal of subcutaneous adipose tissue on energy expenditure and adipocytokine concentrations in obese women. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008; 18: 112–120.
- Cambuli V.M., Musiu M.C., Incani M. i wsp.: Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3051–3057.
- Kinlaw W.B., Marsh B.: Adiponectin and HIV—lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* 145: 484–486
- Komai N., Morita Y., Sakuta T. i wsp.: Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2007; 17: 385–390.
- Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. i wsp.: Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 323: 630–635.
- Pischoon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S. i wsp.: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–1737.
- Tian L., Luo N., Klein R.L. i wsp.: Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis* 2009; 202: 152–161.
- Ouchi N., Kihara S., Arita Y.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
- Kawano J., Arora R.: The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J. Cardiol. Metab. Syndr.* 2009; 4: 44–49.
- Zhou Y., Wei Y., Wang X. i wsp.: Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial

- adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011; 10: 2.
35. Kizer J.R., Barzilay J.L., Kuller L.H. i wsp.: Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3357–3364.
 36. Frystyk J., Berne C., Berglund L. i wsp.: Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 571–576.
 37. Takano H., Obata J.E., Kodama Y. i wsp.: Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132: 221–226.
 38. Nakamura T., Funuyama H., Kubo N. i wsp.: Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ. J.* 2006; 70: 1557–1562.
 39. Kistorp C., Faber J., Galatius S. i wsp.: Plasma adiponectin, body mass index and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756–1762.
 40. Liao Y., Xuan W., Zhao J. i wsp.: Anti-hypertrophic effects of adiponectin on cardiomyocytes are associated with the inhibition of heparin-binding epidermal growth factor signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 393: 519–525.
 41. Mitsuhashi H., Yatsuya H., Tamakoshi K. i wsp.: Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007; 49: 1448–1454.
 42. Dzielińska Z., Januszewicz A., Więcek A. i wsp.: Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein-adiponectin-in hypertensive men with coronary artery disease. *Thromb. Res.* 2003; 15: 365–369.
 43. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. i wsp.: Hipoadiponektinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318–1323.
 44. Avery P.J., Patel S.K., Ibrahim I.M. i wsp.: Common variation in the adiponectin gene has an effect on systolic blood pressure. *J. Hum. Hypertens.* 2011; Jan 20 [dostępne *on-line*].
 45. Baumann M., von Eynatten M., Dan L. i wsp.: Altered molecular weight forms of adiponectin in hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2009; 11: 11–16.
 46. Hattori Y., Suzuki M., Hattori S. i wsp.: Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 2003; 46: 1543–1549.
 47. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. i wsp.: Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 45021–45026.
 48. Tanida M., Shen J., Horii Y. i wsp.: Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232: 390–397.
 49. Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T. i wsp.: Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
 50. Yilmaz M.I., Sonmez A., Caglar K.: Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology* 2007; 12: 147–153.
 51. Matsumoto S., Takebayashi K., Aso Y.: The effect of spironolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. *Metabolism* 2006; 55: 1645–1652.
 52. Nowak Ł., Adamczak M., Więcek A.: Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1470–1475.
 53. Koh K.K., Han S.H., Quon M.J. i wsp.: Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1419–1424.
 54. Takagi T., Matsuda M., Abe M. i wsp.: Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. *Atherosclerosis* 2008; 196: 114–121.