

Magda SZOPA  
Małgorzata MALCZEWSKA-MALEC  
Iwona WYBRAŃSKA  
Beata KIEĆ-WILK  
Marek BODZIOCH  
Marcin TRZOS  
Aldona Dembińska-Kieć

## Adiponektyna – adipocytokina o szerokim spektrum klinicznym

### Adiponectin – adipocytokine with a broad clinical spectrum

Zakład Biochemii Klinicznej  
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński,  
Kraków  
Kierownik:  
Prof. dr hab. *Aldona Dembińska-Kieć*

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

adiponektyna  
receptor dla adiponektyny  
insulinowrażliwość  
tkanka tłuszczowa  
miażdżyca

#### Additional key words:

adiponectin  
adiponectin receptor  
insulin sensitivity  
adipose tissue  
atherosclerosis

Adiponektyna (opisywana również pod nazwami AdipoQ, GBP-28, Acrp30) jest niedawno odkrytą adipocytokiną, pełniącą ważną rolę w metabolizmie. Wytwarzana jest w tkance tłuszczowej i uwalniana do osocza, gdzie występuje w postaci heksamery i formach o większej „meryczności”. Poziom adiponektyny w osoczu koreluje z insulinowrażliwością ogólnoustrojową. Najnowsze doniesienia opisują receptory dla adiponektyny (AdipoR1, AdipoR2). AdipoR1 występuje w mięśniach szkieletowych, natomiast AdipoR2 głównie w wątrobie. Stwierdzono również znaczną ekspresję mRNA AdipoR1 i AdipoR2 w komórkach beta trzustki. Oba te receptory związane są ze wzrostem aktywności AMPK i PPAR alfa czego konsekwencją jest wzrost oksydacji kwasów tłuszczowych, wychwyty glukozy oraz zmniejszenie glukoneogenezy, co prowadzi do zwiększenia insulinowrażliwości. Ponadto adiponektyna wykazuje podobne metaboliczne efekty aktywności co insulina, np. zwiększając przepływ krwi i obwodowe zużycie glukozy w mechanizmie związanym ze zwiększonym wytwarzaniem tlenu azotu. Nie został dokładnie poznany mechanizm regulacji poziomu adiponektyny. Ostatnio opisano wzrost ekspresji genu dla adiponektyny na etapie transkrypcji przez PPAR gamma. Natomiast TNF alfa i beta-adrenergiczni agoniści obniżają stężenie adiponektyny. Jak wskazuje coraz więcej badań genetyczne warianty adiponektyny (polimorfizmy) związane są ze zróżnicowaniem etnicznym jej poziomu, można je także wiązać z różnym obrazem klinicznym schorzeń, przebiegających z nieprawidłowym poziomem adiponektyny. Hipoadiponektynemia występuje w otyłości, zespole metabolicznym, cukrzycy typu drugiego, chorobie niedokrwiennej serca, lipodystrofii związanej z AIDS. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, jałdowstrętem psychicznym adiponektyna występuje w wyższym stężeniu. Znaczne zmniejszenie wagi ciała, terapia lekami z grupy tiazolidinedionów stymuluje wytwarzanie endogennej adiponektyny. Podsumowując, można stwierdzić, że zdolność adiponektyny

Adiponectin (also called AdipoQ, gelatin-binding protein 28, Acrp30) is a novel adipocytokine with important metabolic effects. It is physiologically released from adipose tissue and circulates in serum as a hexamer and larger multimeric structure of high molecular weight. Serum level of the protein correlates with systemic insulin sensitivity. Recently adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 have been discovered by expression cloning. AdipoR1 is abundantly expressed in skeletal muscles, whereas AdipoR2 is predominantly expressed in the liver. Marked expression of mRNA for AdipoR1 and AdipoR2 has been lately reported in pancreatic beta cells. Both of the receptors activate AMPK and PPAR alpha metabolic pathways leading to an increase in fatty acid oxidation, glucose uptake and a decreased rate of gluconeogenesis, thus enhancing insulin sensitivity. Moreover effects of adiponectin mimic many metabolic actions of insulin such as augmenting blood flow and glucose disposal in NO-dependent manner. The precise mechanism of regulation of plasma adiponectin level is unknown. Recently the mechanism of transcriptional activation of adiponectin gene via PPAR gamma was described. Its level seems to be decreased by TNFalpha and beta-adrenergic agonists. Furthermore there is increasing evidence that some genetic variants in the adiponectin gene may be associated with its ethnical differences in level as well as its likely clinical consequences. Hipoadiponektynemia is associated with obesity, metabolic syndrome, diabetes type 2, cardiovascular disease, lipodystrophy in AIDS. In patients with chronic renal failure, anorexia nervosa plasma adiponectin level is increased. Weight loss and therapy with thiazolidinediones are proved to enhance endogenous adiponectin production in humans. In summary, the ability of adiponectin to increase insulin sensitivity in conjunction with its anti-inflammatory and antiatherogenic properties have made this novel adipocytokine a promising therapeutic tool for the future, especially in

---

Adres do korespondencji:  
Prof. dr hab. Aldona Dembińska-Kieć  
Zakład Biochemii Klinicznej CM UJ  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15A  
e-mail: mbkiec@cyf-kr.edu.pl

do regulacji insulinowrażliwości, jej właściwości przeciwzapalne i przeciwdziałające miażdżycy sprawiają, iż ta niedawno odkryta i obecnie intensywnie badana adipocytokina rokuje nadzieje jako terapeutyczne narzędzie, szczególnie w stanach związanych z jej obniżonym poziomem.

Według Światowej Organizacji Zdrowia otyłość obecnie osiąga wymiar epidemii [46]. Jest znaczącym czynnikiem ryzyka wielu chorób, w tym dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu drugiego, niektórych nowotworów, schorzeń układu kostno-stawowego, zaburzeń osiągnięcia dojrzałości płciowej [41]. Mechanizm molekularny określający związek tych schorzeń nie jest do końca poznany. Paradoksalnie, wiele zaburzeń towarzyszących otyłości występuje również u pacjentów z lipodystrofią i u genetycznie zmodyfikowanych modeli myszy całkowicie pozabawionych tkanki tłuszczowej [18,40]. Badania eksperymentalne i kliniczne ostatnich lat dowodzą, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego wytwarzającym wiele białek (nazwanych adipocytokinami), które mogą działać w obrębie tkanki tłuszczowej, jak i na komórki innych tkanek, i są niezbędne do utrzymania fizjologicznej homeostazy, a także mogą brać udział w procesach patologicznych [41]. Zaburzenia metaboliczne występujące w otyłości i lipodystrofii można wiązać z nieprawidłowym wydzielaniem adipocytokin, a także z lipotoksycznością czyli niekorzystnym działaniem wolnych kwasów tłuszczowych na komórki wielu tkanek [41].

Adipocytokiną, której mechanizm działania najprawdopodobniej związany jest m.in. z regulacją poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, jest niedawno odkryty hormon-adiponektyna. Publikowane wyniki badań, zarówno eksperymentalnych jak i klinicznych, prowadzonych obecnie w wielu ośrodkach naukowych sugerują ważną rolę adiponektyny w modulacji metabolizmu komórek, tkanek insulinowrażliwych, tym samym wpływając na homeostazę metabolizmu całego organizmu [11].

Adiponektyna została zidentyfikowana w połowie lat dwudziestych przez kilka niezależnych grup badaczy, przy użyciu różnych metod, stąd też występuje w piśmiennictwie pod różnymi nazwami: Acrp30 (ang. *adipocytes complement related protein of 30 kDa*), AdipoQ – wykryte u myszy oraz GBP28 (ang. *gelatin binding protein of 28 kDa*) – analogiczne białko stwierdzone u ludzi [4].

Ludzka adiponektyna jest białkiem składającym się z 244 aminokwasów [26]. W jej strukturze wyróżnia się cztery główne domeny: na końcu aminowym strukturę sygnalizacyjną, następnie rejon bez homologii do znanych białek, domenę kolagenową i na końcu karboksylowym domenę globularną. W sekwencji aminokwasów adiponektyna wykazuje homologię z kolagenem VIII, X, składnikiem dopełniacza C1q oraz z występującymi u gryzoni białkami związanymi z hibernacją (ang. *Hibernation regulated proteins*) hib - 20, - 25, - 27. Domena globularna, w swej trójwymiarowej strukturze cechuje się podobieństwem do domeny globularnej TNF alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor*) [47].

Ekspresja genu dla adiponektyny (apM1) jest indukowana podczas adipogenezy (podczas różnicowania adipocytów). W trakcie postranslacyjnej modyfikacji- optymalizującej aktywność biologiczną adiponektyny zostają dołączone grupy hydroksylowe i glikozylowe, a następnie dochodzi do łączenia monomerów adiponektyny na wysokości domen globularnych i powstania trimerów. By zwiększyć aktywność i stabilność powstałej struktury ma miejsce połączenie kilku trimerów na wysokości ich domen kolagenowych, co prowadzi do powstania większych struktur [58]. W krążeniu stwierdzana jest w postaci heksameru (LMW ang. *low molecular weight*) i większych form multimerycznych (HMW ang. *high molecular weight*) [38].

Stężenie adiponektyny w osoczu krwi ludzkiej mieści się w granicach 5-30 µg/ml, stanowiąc tym samym 0,01% całkowitego białka osocza. Jest to średnio trzykrotnie większe stężenie w porównaniu do stężenia innych hormonów [45]. W odróżnieniu od innych adipocytokin, stężenie adiponektyny zmniejsza się wraz z postępem otyłości, co sugeruje istnienie czynnika produkowanego przez adipocyty i działającego obniżająco na stężenie adiponektyny [19]. Obniżenie stężenia adiponektyny wiąże się z kolei ze wzrostem konsekwencji lipotoksyczności.

#### **Adiponektyna w badaniach eksperymentalnych: mechanizm działania na komórki, regulacja stężenia w osoczu**

Mechanizm działania adiponektyny nie jest do końca poznany. Kamieniem milowym w postępie badań nad adiponektyną było doniesienie opublikowane w czerwcu 2003 roku w czasopiśmie *Nature* opisujące po raz pierwszy receptory dla adiponektyny [62]. W cytowanej pracy scharakteryzowano dwa receptory, które nazwano AdipoR1, AdipoR2. Oba receptory wykazują duże wzajemne podobieństwo w budowie: posiadają siedem domen przezbłonowych; strukturalnie i funkcjonalnie odmiennych w stosunku do receptorów związanych z białkiem G. Wśród białek stwierdzanych u ssaków nie ma białka, które wykazywałoby podobieństwo w budowie do AdipoR1, AdipoR2. Pewnym podobieństwem natomiast cechuje się białko drożdży (w 29%), pełni ono znaczącą rolę w szlakach metabolicznych komórek drożdży, w tym w oksydacji kwasów tłuszczowych [24].

Obecność receptora AdipoR1 stwierdzono głównie w komórkach mięśni szkieletowych, AdipoR2 zaś w hepatocytach. Doniesienie z grudnia 2003 roku opisuje znaczną ekspresję mRNA dla AdipoR1 i AdipoR2 w komórkach beta trzustki ludzkiej i szczura, co może implikować istnienie specyficznego mechanizmu modulującego ogólnoustrojowe działanie adiponektyny [25].

Stymulacja adiponektyną obu tych receptorów (AdipoR1 i AdipoR2) związana jest ze wzrostem aktywności molekuł sygnaliza-

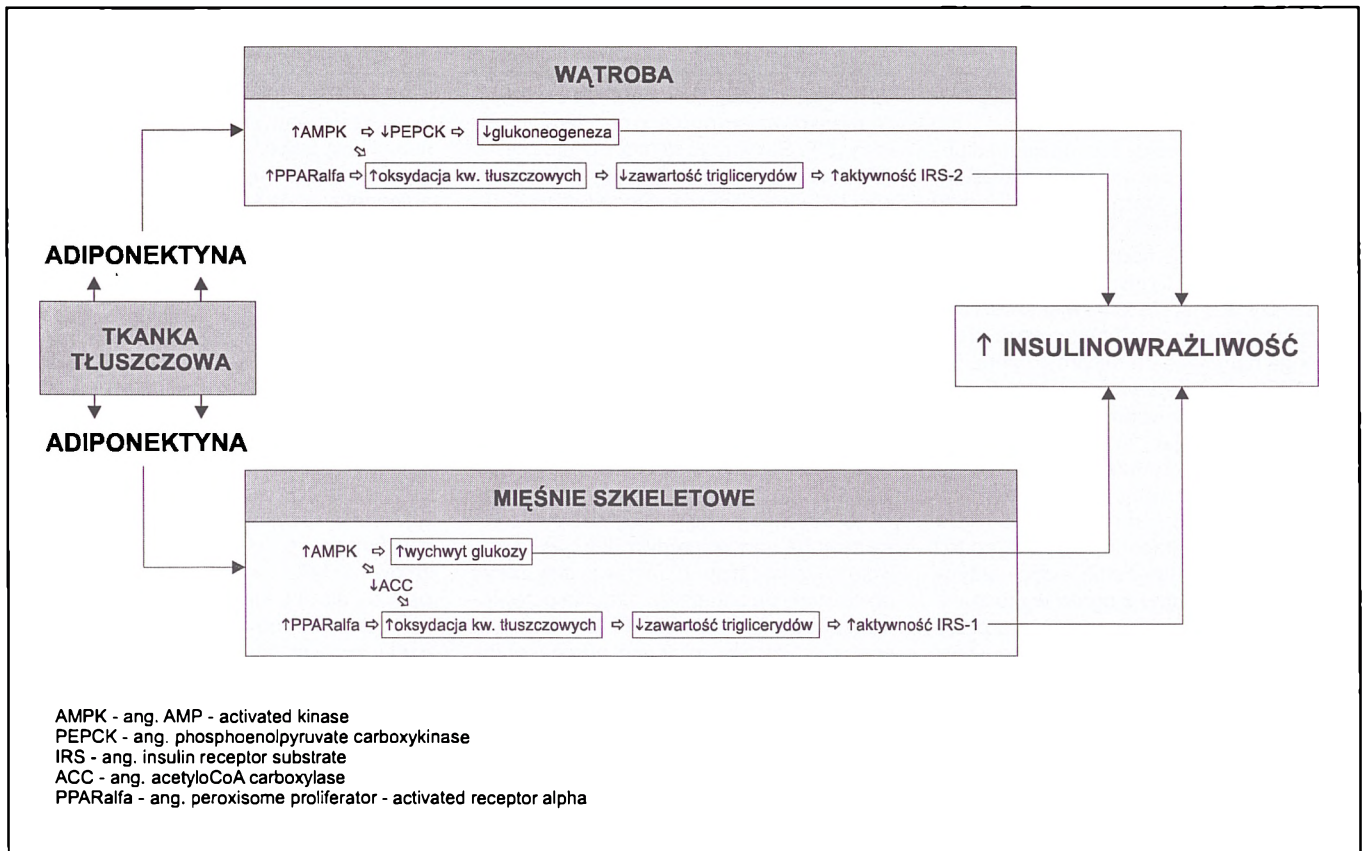
individuals with low plasma levels of adiponectin.

cyjnych: AMP-zależnej kinazy (AMPK, ang. *AMP-activated kinase*), PPAR alfa (ang. *Peroxisome Proliferator-activated receptor*) i białkowej kinazy aktywowanej mitogenem p38 (MAPK p38: ang. *Mitogen activated protein kinase*), co łączy się z nasileniem oksydacji kwasów tłuszczowych i wychwytu glukozy. PPAR alfa jest bowiem receptorem jądrowym związanym ze zwiększaniem katabolizmu kwasów tłuszczowych poprzez regulację ekspresji genów związanych z wychwytem (poprzez białko wychytujące kwasy tłuszczowe: FATP-ang. *fatty acid trapping protein*), beta-oksydacją (poprzez oksydazę acyl-CoA ang. *acyl-CoA oxidase*) i omega-oksydacją (poprzez cytochrom P450) kwasów tłuszczowych [27]. P38 MAPK jest aktywatorem PPAR alfa i czynnika transkrypcyjnego MEF2 (ang. *Myocyte Enhancer Factor 2*), który między innymi reguluje ekspresję genów białek nośnikowych glukozy [2,33]. AMP-zależna kinaza (AMPK) jest natomiast kluczowym enzymem, obecnym w komórkach większości tkanek i jej aktywacja prowadzi do uruchomienia procesów katabolicznych, generujących ATP (w tym m.in. beta-oksydacja kwasów tłuszczowych, transport glukozy) [21].

W celu wyjaśnienia wewnątrzkomórkowych mechanizmów niezbędne są dalsze badania nad znalezieniem brakujących ogniw pomiędzy aktywacją receptorów dla adiponektyny i aktywacją szlaków wewnątrzkomórkowych.

W doświadczeniach na mięśniach szkieletowych, prowadzonych przed opublikowaniem opisu receptorów dla adiponektyny stwierdzono, że adiponektyna zwiększa transport kwasów tłuszczowych (poprzez wzrost aktywności FATP-1) tym samym prowadząc do wzrostu beta-oksydacji, a także zwiększa wychwyt glukozy (poprzez zwiększenie aktywności substratu receptora insulinowego-1; IRS-1 ang. *Insulin Receptor Substrate-1*) przez komórki mięśni szkieletowych [16,30,31,63]. Te procesy istotnie przyczyniają się do wzrostu insulinowrażliwości, poprawy tolerancji glukozy i normalizacji poziomu lipidów.

Badania doświadczenia wykazały również istotną rolę adiponektyny w regulacji metabolizmu hepatocytów, w tym szczególnie poprzez hamowanie procesu glukoneogenezy [58]. Podaniu adiponektyny u myszy towarzyszył spadek aktywności karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej i glukozo-6-fosfatazy – enzymów bezpośrednio uczestniczących w procesie glukoneogenezy [8]. W badaniach na hepatocytach szczura wykazano ponadto, że adiponektyna wyraźnie zwiększa hamujący wpływ insuliny na glukoneogenezę [58]. Opisano także wpływ adiponektyny na wątrobowy metabolizm kwasów tłuszczowych poprzez zmniejszenie aktywności syntazy kwasów tłuszczowych (FAS, ang. *Fatty Acid Synthase*) i karboksylazy acetyloCoA (ACC ang. *Acetyl-CoA Carboxylase*) biorących udział w syntezie kwasów tłuszczowych [63]. Wykaza-



Rycina nr 1

Proponowany schemat mechanizmu zwiększania insulino-wrażliwości przez adiponektynę w wątrobie i mięśniach szkieletowych.

The mechanism by which adiponeclin ameliorates insulin sensitivity in skeletal muscle and in the liver.

no, że adiponektyna w wątrobie pobudza oksydację kwasów tłuszczowych, co jest najprawdopodobniej związane ze zwiększeniem aktywności palmitylotransferazy karnitynowej (CPT-1, ang. *Carnitine Palmitoyltransferase-1*), wywołanym spadkiem stężenia malonyl-CoA na skutek obniżenia aktywności karboksylazy acetyloCoA [20, 60]. Wrażliwa na hamujące działanie adiponektyny wydaje się być ponadto lipaza wątrobowa [7].

Drogą powyżej opisanych mechanizmów dochodzi najprawdopodobniej do regulowania tzw. wątrobowej frakcji glukozy (istotnej w glikemii na czczo) jak też regulacji poziomu tzw. endogennych lipidów, czyli osiągania prawidłowego poziomu i składu lipoprotein VLDL we krwi.

Podsumowując przedstawione dotychczas dane obrazują wpływ adiponektyny na metabolizm mięśni szkieletowych i wątroby można wysunąć wnioski o jej dobroczynnym działaniu w zakresie regulowania poziomu lipidów i glukozy we krwi, a tym samym o jej działaniu protekcyjnym na śródbłonek i komórki wielu tkanek.

Efekt metaboliczny działania adiponektyny na różne komórki często można porównać z fizjologicznym działaniem insuliny [5]. Insulina w śródbłonku powoduje zwiększenie produkcji tlenu azotu, utrzymującego fizjologię układu krew/ściana naczyń i odpowiedzialnego za prawidłowy przepływ krwi, co stanowi istotny element zużytkowania glukozy w organizmie [3]. Ostatnio opublikowane wyniki badań prowadzonych na śródbłonku zwierzęcym (BAEC) dowo-

dzą, że adiponektyna bezpośrednio zwiększa generację tlenu azotu zwiększając fosforylację syntazy tlenu azotu (eNOS) poprzez AMP-zależną kinazę (AMPK) jak też zwiększając ekspresję eNOS [5,22]. To doniesienie w dużej mierze wyjaśnia metaboliczne jak i przeciwmiażdżycowe działanie adiponektyny.

Z efektem przeciwmiażdżycowym związane jest również indukowane przez adiponektynę zmniejszenie ilości mRNA białek adhezyjnych: VCAM-1, E-selektyny, ICAM-1 na komórkach śródbłonka [37]. Najprawdopodobniej odbywa się to na skutek zahamowania przez adiponektynę zależnej od TNFalfa fosforylacji i degradacji związanego z reakcją zapalną czynnika transkrypcyjnego: IkkappaB (ang. *Nuclear Transcriptor Factor NFkappa Inhibitor*). Ponadto adiponektyna prawdopodobnie hamuje wiązanie i wychwyt zmodyfikowanych oksydacyjnie LDL przez makrofagi oraz ich transformację do komórek piankowatych, co wykazano w badaniach *in vitro* [36]. Jak się przypuszcza, dużą rolę w omawianym procesie odgrywa zmniejszona ekspresja receptorów typu „scavenger” klasy A, które są odpowiedzialne za wychwyt lipoprotein o niskiej gęstości przez makrofagi [36]. W innym badaniu stwierdzono, iż adiponektyna obniża ekspresję acyltransferazy cholesterolu (ACAT-1, ang. cholesterol acyltransferase1) w makrofagach, co również zmniejsza ich transformację do komórek piankowatych.

Wykazano także działanie hamujące adiponektyny na przebudowę naczyń. W hodowli komórek mięśni gładkich ściany

naczyń stwierdzono, że adiponektyna zmniejsza syntezę DNA indukowaną przez czynniki wzrostu, takie jak: HB-EGF, EGF [32]. Dowiedziono również jej hamujące działanie na komórki progenitorowe szpiku poprzez indukowanie apoptozy w mechanizmie hamowania ekspresji genu bcl-2 [67]. Według niektórych autorów, komórki progenitorowe uczestniczą w przebudowie tworzenia neointymy ściany naczyń.

Wciąż nie do końca poznany zagadnieniem jest mechanizm regulacji syntezy i poziomu adiponektyny zarówno w adipocycie jak i w osoczu. W pionierskich badaniach nad adiponektyną wykazano, że insulina pobudza ekspresję genu adiponektyny i jej wydzielanie z komórek 3T3-L1 (mysia linia hodowlana preadipocytów) [45]. Zarówno insulina jak i IGF-1 zwiększały syntezę adiponektyny również w adipocytach wyizolowanych z ludzkiej, trzewnej tkanki tłuszczowej [19]. Natomiast badanie wykonane na szczurach przy użyciu kłamry euglikemicznej potwierdziło spadek stężenia adiponektyny po podaniu insuliny, co w interpretacji autorów tej pracy należy tłumaczyć nagłą reakcją adipocytu na wzrost insuliny, przejawiającą się obniżeniem produkcji czy wydzielania tej adipocytokiny. Sugeruje się, że nie tyle sam poziom insuliny w osoczu reguluje stężenie adiponektyny co bezpośrednie działanie insuliny na adipocyt [4]. Argumentem co do słuszności tej hipotezy jest badanie, w którym wykazano, że wydzielanie adiponektyny przez adipocyty 3T3-L1 wymaga aktywności kinazy 3 fosfatydyloinozytynu (P1-3K, ang. *phosphatidyloinositol-3*

kinase) związanej z aktywacją substratu receptora insulinowego (IRS-1, ang. *Insulin Receptor Substrate-1*) – ważnego elementu w wewnątrzkomórkowym szlaku sygnalizacyjnym insuliny.

Jak wynika z wielu prac, poziom adiponektyny obniża się równoległe ze wzrostem insulinooporności, która związana jest w dużej mierze z patologią tkanki tłuszczowej, w tym najczęściej z nadmiernie rozwiniętą tkanką tłuszczową trzewną. Jej nadmiarowi towarzyszy wzrost stężenia większości adipocytokiny, które, jak się przypuszcza, działać mogą hamująco na ekspresję genu dla adiponektyny czy jej wydzielanie z adipocyta. Hipotezę tę udowodniono w przypadku TNF $\alpha$  stwierdzając, że zmniejsza on ekspresję adiponektyny w trzewnej tkance tłuszczowej [30]. Generowany w tkance tłuszczowej TNF  $\alpha$  należy do grupy czynników związanych z insulinoopornością. Stąd też efekt obniżający stężenie adiponektyny traktuje się jako jedno z ogniw w mechanizmie indukowania insulinooporności przez wiele czynników, w tym wspomniany wyżej TNF  $\alpha$  czy stymulację beta adrenergiczną. W badaniach przeprowadzonych na 3T3L1 adipocytach wykazano bowiem, że katecholaminy wywołują insulinooporność, przynajmniej po części poprzez obniżenie ekspresji genu dla adiponektyny [14].

Natomiast leki z grupy tiazolidynedionów powodują zwiększenie stężenia adiponektyny [9,65]. Tiazolidynediony są egzogennymi aktywatorami hormonalnych receptorów jądrowych PPAR gamma pełniących kluczową rolę w różnicowaniu adipocytów. Jak się przypuszcza wpływ stymulacji PPAR gamma na stężenie adiponektyny może być wyrazem pośredniego działania (poprzez ich wpływ na ekspresję wielu innych genów), ale także poprzez bezpośrednie działanie na gen adiponektyny [44]. Opisano następujący mechanizm wpływu PPAR gamma na transkrypcję genu adiponektyny: PPAR gamma, po zaktywizowaniu przez ligand, tworzy heterodimer PPAR $\gamma$ /RXR, który przyłącza się do promotora genu adiponektyny (w miejscu PPRE). Inny receptor jądrowy, tzw. koaktywator: LRH-1 (ang. *Liver Receptor Homolog-1*) łącząc się z LRHRE w promotorze genu działa jako czynnik zwiększający działanie (w mechanizmie transkrypcyjnej) heterodimeru PPAR $\gamma$ /RXR, co prowadzi do zwiększenia transkrypcji, a w konsekwencji do generacji i wydzielania adiponektyny z adipocyta [23]. W ten sposób udowodniono istnienie jeszcze jednego ogniw łączącego szlak przemian lipidów i glukozy.

#### Adiponektyna w badaniach klinicznych

Jak już wspomniano we wstępie, adiponektyna jest hormonem wydzielanym przez tkankę tłuszczową i pozornie paradoksalnie (co wykazano w wielu badaniach klinicznych, obejmujących różne populacje) występuje w niższym stężeniu u osób otyłych niż u szczupłych [1]. Niższe stężenia adiponektyny wielokrotnie opisywane są również u pacjentów z nadciśnieniem, dyslipidemią, i pacjentów z cukrzycą typu 2, chorobą niedokrwienną serca (CAD) [4,28,29,61].

Wnioski przedstawiane w wielu pracach

sugerują, że obniżony poziom adiponektyny (tzw. hipoadiponektynemia) w większym stopniu związany jest ze stopniem insulinooporności i hiperinsulinemii niż z samym zaawansowaniem otyłości i nietolerancji glukozy [59]. Świadczyć to może o istotnej roli adiponektyny w zapobieganiu insulinooporności (zwiększaniu insulinooporności) i zapobieganiu procesom patologicznym związanym z hiperinsulinemii, dyslipidemią, uszkodzeniem naczyń. Jak bowiem dowiódł *Engeli* w badaniu przeprowadzonym u 65 pomenopauzalnych kobiet, poziom adiponektyny spada logarytmicznie w stosunku do wzrostu insulinooporności i przy przekroczeniu przez pacjenta pewnej wartości HOMA (wskaźnik insulinooporności) stężenie adiponektyny osiąga stałą, niską wartość [12].

Określenie poziomu adiponektyny niesie ze sobą wartość predykcyjną ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Taki wniosek został postawiony na podstawie badania przeprowadzonego wśród Indian Pima, w którym osoby o niższym poziomie adiponektyny były bardziej predysponowane do rozwoju cukrzycy typu drugiego niż osoby cechujące się wyższym jej poziomem [59]. Co więcej, w badaniu obejmującym 1792 osoby populacji japońskiej wskazano niski poziom adiponektyny jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy drugiego typu [10]. Stwierdzenie to powiązać można z badaniami genomu ludzkiego, w których wytypowano miejsce skojarzone z rozwojem cukrzycy u ludzi m.in. na chromosomie 3q27-gdzie zlokalizowany jest gen dla adiponektyny (apM1) [50,51].

O istniejącej zależności pomiędzy ekspresją genu dla adiponektyny a jądrowym receptorem PPAR gamma wspomniano już wcześniej opisując badania eksperymentalne; badania kliniczne na grupie chorych z ciężką insulinoopornością związaną z dominującą mutacją w obrębie PPAR gamma (P467L) wykazały równocześnie u tych pacjentów znaczne obniżenie stężenia adiponektyny [9]. Ponadto stwierdzany polimorfizm w obrębie genu receptora PPAR gamma (Pro12Ala) wydaje się modyfikować związek pomiędzy adiponektyną a insulinoopornością. Polimorfizmy genu dla adiponektyny są również intensywnie analizowane w wielu populacjach [55]. Do tej pory wykryto ponad dwadzieścia polimorfizmów w obrębie genu dla adiponektyny. W różnych populacjach występowały one z różną częstością i w różnym stopniu korelowały z badanymi parametrami. Dla przykładu, w niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym w Szwecji na grupie 96 otyłych kobiet polimorfizm Gly15Gly (T45G, egzon 2) występował z taką samą częstością w grupie badanej i kontrolnej i statystycznie istotnie związany był z poziomem cholesterolu całkowitego i obwodem brzucha u otyłych bez statystycznie istotnego związku z poziomem adiponektyny. Natomiast inny, stwierdzony w tym badaniu polimorfizm Tyr111His nie wykazywał związku z żadnym z badanych w tej populacji parametrów [54]. Występowanie zaś polimorfizmów Gly84Arg i Gly90Ser, korelowało z hipoadiponektynemią i rozwojem cukrzycy typu drugiego w różnych populacjach, a jak wykazano, oba

te polimorfizmy związane były z tworzeniem struktur polimerycznych adiponektyny stwierdzanych w krążeniu. Natomiast polimorfizmy Arg112Cys, Ile164Thr dotyczą wcześniejszego etapu postranskrypcyjnej modyfikacji adiponektyny, tzn.: tworzenia trimerów, co implikuje zaburzenie uwalniania adiponektyny do krążenia [57]. Klinicznie u pacjentów z tym polimorfizmem stwierdzana jest hipoadiponektynemia i przynajmniej jeden z elementów zespołu metabolicznego. Tak duża liczba wykrytych polimorfizmów w genie adiponektyny z jednej strony może sugerować związek ze zróżnicowaniem etnicznym w odniesieniu do poziomu adiponektyny w osoczu, jak również implikuje etniczne różnice w podatności na wystąpienie m.in. objawów zespołu metabolicznego. Związek polimorfizmów z powstawaniem izomerów adiponektyny krążących w osoczu świadczą może o wpływie polimorfizmów nie tylko na poziom adiponektyny w osoczu, ale i na funkcję adiponektyny. Stąd też uzasadniona wydaje się propozycja oznaczania poziomu poszczególnych izomerów adiponektyny i określenia ich związku z parametrami gospodarki węglowodanowo-lipidowej [53]. W pracy z grudnia 2003 roku zaproponowano określenie wskaźnika SA (zdefiniowanego jako: HMW/HMW+LMW); jego wzrost jest równoważny ze wzrostem insulinooporności i dla przykładu różnie w terapii z zastosowaniem tiazolidynedionów [38].

W badaniach poziomu adiponektyny w podskórnej i trzewnej tkance tłuszczowej stwierdzono statystycznie istotną ujemną korelację poziomu mRNA adiponektyny w podskórnej tkance tłuszczowej z poziomem glukozy na czczo, natomiast poziom mRNA w trzewnej tkance tłuszczowej ujemnie korelował z poziomem triglicerydów w osoczu [64]. Na podstawie tych wyników autorzy badania wnioskują, że poziom adiponektyny – w zależności od rodzaju tkanki tłuszczowej, z której pochodzi – związany być może z różnymi klinicznymi fenotypami zespołu metabolicznego. W innych badaniach ponadto wykazano, że poziom mRNA adiponektyny w tkance tłuszczowej podskórnej silniej dodatnio koreluje ze stężeniem adiponektyny w osoczu niż poziom mRNA adiponektyny w tkance tłuszczowej trzewnej [56].

Badania, przy zastosowaniu tomografii komputerowej, pokazują również odwrotną korelację pomiędzy ilością tkanki tłuszczowej trzewnej a stężeniem adiponektyny w osoczu [7].

Zmniejszenie wagi ciała jest czynnikiem zwiększającym stężenie adiponektyny. Wykazano to w badaniach u pacjentów ze znaczną redukcją masy ciała – u chorych poddających się operacyjnemu leczeniu otyłości [13]. Ponadto wykazano, że przedoperacyjny poziom adiponektyny niesie informację o rozmiarze utraty wagi po operacji i może być predykcyjną wartością zwiększenia insulinooporności. Także wyniki badań prowadzonych nad osobami ze stwierdzonym jądrowym stresem psychicznym wykazały wysoki poziom adiponektyny. U tych chorych stwierdzono wystąpienie obniżonej insulinooporności, związanej z działaniem innych czynników (w tym adipocytokiny), jako



mechanizm kompensacyjny, zmniejszający zużytkowanie glukozy [39].

Jak do tej pory nieliczne badania analizujące wpływ na stężenie adiponektyny redukującej ciało w wyniku leczenia dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwalają wyciągnąć tak jednoznacznych wniosków [66,42].

Pacjenci ze zmianami ilościowymi jak i jakościowymi w tkance tłuszczowej, szczególnie z lipodystrofią w przebiegu AIDS, są coraz szerzej opisywani w publikacjach naukowych. Wykazano związek z występującą u tych chorych insulinoopornością i obniżonym poziomem mRNA adiponektyny w tkance tłuszczowej podskórnej i stężeniem adiponektyny w osoczu [52]. Stąd też wydaje się słuszną perspektywą zastosowania terapeutycznego adiponektyny w zaburzeniach metabolicznych u pacjentów leczonych z powodu AIDS.

Badania dotyczące interakcji pomiędzy adiponektyną a układem endokryologicznym i parametrami stanu zapalnego sugerują wpływ hormonów tarczycy, kory nadnerczy i cytokin zapalnych na modulowanie przez adiponektynę insulinooporności [17]. Stwierdzono, że adiponektyna uwalniana jest w rytmie 24-godzinnym, który podąża z kilkugodzinnym opóźnieniem za rytmem uwalniania kortyzolu, co dowodzić może działania obniżającego poziom adiponektyny przez kortyzol u ludzi [17]. Hormony płciowe również wpływają na poziom adiponektyny; dane kliniczne wskazują na wyższe stężenie adiponektyny w osoczu krwi kobiet [34].

Podjęmowano również próby określenia zależności pomiędzy adiponektyną i insulinoopornością w przebiegu zespołu policytycznych jajników [35] i akromegalii [49]. Nie wykazano jednak specyficznego związku z poziomem adiponektyny w tych schorzeniach endokryologicznych.

W badaniu pacjentów ze sztywną niewydolnością nerek, w którym wzięło udział 227 hemodializowanych pacjentów wykazano, że stężenie adiponektyny było u nich 2,5 razy większe w porównaniu do osób zdrowych [69]. Autorzy wiążą ten fakt z obniżeniem u pacjentów z niewydolnością nerek klirensu nerkowego białka-adiponektyny. Potwierdzeniem istotnej roli nerek w eliminacji lub biodegradacji jest normalizacja poziomu adiponektyny po udanym przeszczepie nerki [6]. Natomiast niski poziom adiponektyny u chorych z niewydolnością nerek dodatnio korelował z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [68]. Jest to zatem jeszcze jeden dowód na to, że adiponektyna wydaje się zapobiegać uszkodzeniu śródbłonna wywołanemu przez dyslipidemię i inne czynniki ryzyka rozwoju chorób naczyń występujące w tym przypadku u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek [70].

Protেকcyjne właściwości adiponektyny przeciwdziałające uszkodzeniu funkcji śródbłonna wykazano też w badaniach klinicznych poprzez pomiar przepływu krwi w przedramieniu podczas reaktywnego przekrwienia. Upośledzenie tego przepływu koreluje ze stopniem otyłości, jak również z obniżeniem poziomu adiponektyny [48]. Pewnym wyjaśnieniem dla tych spostrzeżeń klinicznych może być wpływ adiponektyny

na generację tlenu azotu (opisany powyżej). Wnioski wypływające zarówno z badań klinicznych jak i eksperymentalnych potwierdzają słuszność propozycji oznaczania poziomu adiponektyny jako markera dysfunkcji śródbłonna [48].

W podsumowaniu należy podkreślić, że wprawdzie mechanizmy działania i regulacji poziomu adiponektyny wymagają dalszych badań, jednakże wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych pozwalają wysunąć wniosek, iż jest to istotna adipocytkina związana z regulacją insulinooporności i normalizacją stężenia glukozy, endogennej lipidów oraz optymalizacji uwalniania insuliny, co w konsekwencji poprawia funkcję śródbłonna i komórek wielu tkanek.

Biorąc zatem pod uwagę fizjologiczny zasięg działania tej adipocytkiny prowadzone są badania nad terapeutycznym wykorzystaniem jej właściwości normalizujących parametry węglowodanowo-lipidowe, a także przeciwwzapalnych i przeciwmiażdżycowych w stanach hipoadiponektynemii. Pierwsze, obiecujące wyniki uzyskano już na modelach zwierzęcych [4]. W jednym z badań myszy pozbowiane genu dla adiponektyny (co wiązało się z niską ekspresją białka wychwytyjącego kwasy tłuszczowe (FATP-1) w mięśniach i wysokim poziomie TNFalfa w adipocytach) skarmiano dietą wysoko kaloryczną, czego konsekwencją był szybki rozwój insulinooporności. Po dożywionym podaniu adiponektyny zmniejszono insulinooporność indukowaną dietą i zahamowano dysfunkcję śródbłonna. Kolejne badania eksperymentalne i kliniczne zapewne przybliżą terapeutyczne zastosowanie adiponektyny u ludzi.

#### Piśmiennictwo

1. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 257, 1.
2. Barger P. M., Browning A. C., Garner et al.: p38 mitogen-activated protein kinase activates peroxisome proliferator-activated receptor alpha: a potential role in the cardiac metabolic stress response. *J. Biol. Chem.* 2001, 276.
3. Baron A.D.: Vascular reactivity. *Am. J. Cardiol.* 1999, 84, 1A.
4. Chandran M., Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003, 26, 8.
5. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al.: Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 39.
6. Chudek J., Adamczak M., Karkoszka H. et al.: Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2003, 35, 6.
7. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M. et al.: Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003, 46, 4.
8. Combs T.P., Berg A.H., Obici S. et al: Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin. Invest.* 2001, 108, 12.
9. Combs T.P., Wagner J.A., Berger J. et al.: Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002, 143, 3.
10. Daimon M., Oizumi T., Saitoh T. et al.: Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003, 26, 7.
11. Diez J.J., Iglesias P.: The role of the novel adipocyte-

derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, 3.

12. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelnik K. et al.: Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003, 52, 4.
13. Faraj M., Havel P.J., Phelis S. et al.: Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4.
14. Fasshauer M., Klein J., Neumann S. et al.: Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001, 507, 2.
15. Fernandez-Real J.M., Lopez-Bermejo A., Casamitjana R., Ricart W.: Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 6.
16. Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S. et al.: 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 U S A.* 2001, 98, 4.
17. Gavriila A., Peng C.K., Chan J.L. et al.: Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 6.
18. Gavrilova O., Marcus-Samuels B., Graham D. et al.: Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J. Clin. Invest.* 2000, 105, 3.
19. Halleux C.M., Takahashi M., Delporte M.L. et al.: Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2001, 288, 5.
20. Harada K., Shen W.J., Patel S. et al.: Resistance to high fat diet-induced obesity associated with altered expression of adipose specific genes in hormone-sensitive lipase deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003, 285, 3.
21. Hardie D.G., Scott J.W., Pan D.A., Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett.* 2003, 546, 1.
22. Hattori Y., Suzuki M., Hattori S., Kasai K. et al.: Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 2003, 46, 11.
23. Iwaki M., Matsuda M., Maeda N. et al.: Induction of Adiponectin, a Fat-Derived Antidiabetic and Antiatherogenic Factor, by Nuclear Receptors. *Diabetes* 2003, 52, 7.
24. Karpichev I.V., Cornivelli L., Small G.M.: Multiple regulatory roles of a novel *Saccharomyces cerevisiae* protein, encoded by YOL002c, in lipid and phosphate metabolism. *J. Biol. Chem.* 2002, 277.
25. Kharroubi I., Rasschaert J., Eizirik D.L., Cnop M. et al.: Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 312, 4.
26. Kokot F., Ficek R., Więcek A.: Tkanka tłuszczowa - ważne ogniwo w patogeniezie zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych otyłych. *Medycyna Metaboliczna* 2002, 6, 4.
27. Lee C., Olson P., Evans R.M.: Minireview: Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Endocrinology* 2003, 144, 6.
28. Lihn A.S., Ostergard T., Nyholm B. et al.: Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003, 284, 2.
29. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. et al.: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002, 360, 9326.
30. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al.: PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001, 50, 9.
31. Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al.: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.* 2002, 8, 7.
32. Matsuda M., Shimomura I., Sata M. et al.: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 40.
33. Michael L.F., Wu Z., Cheatham R.B. et al.: Resto-

- ration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98.
34. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al.: Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002, 51, 9.
  35. Orio F. Jr, Palomba S., Cascella T., Milan G. et al.: Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 6.
  36. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al.: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001, 103, 8.
  37. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999, 100, 25.
  38. Pajvani U.B., Hawkins M., Combs T.P. et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J. Biol. Chem.* 2003,
  39. Pannacciulli N., Vettor R., Milan G. et al.: Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4.
  40. Petersen K.F., Oral E.A., Dufour S., et al.: Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J. Clin. Invest.* 2002, 109, 10.
  41. Rajala M.W., Scherer P.E.: Minireview: The adipocyte - at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003, 144, 9.
  42. Ryan A.S., Nicklas B.J., Berman D.M., Elahi D.: Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003, 27, 9.
  43. Ryden M., Dicker A., Gothehrstrom C. et al.: Functional characterization of human mesenchymal stem cell-derived adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 311, 2.
  44. Savage D.B., Agostini M., Barroso I. et al.: Digenic inheritance of severe insulin resistance in a human pedigree. *Nat. Genet.* 2002, 31, 4.
  45. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 45.
  46. Sewter C., Vidal-Puig A.: PPARgamma and the thiazolidinediones: molecular basis for a treatment of «Syndrome X»? *Diabetes Obes Metab.* 2002, 4, 4.
  47. Shapiro L., Colman D.R.: Structural biology of cadherins in the nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1998, 8, 5.
  48. Shimabukuro M., Higa N., Asahi T. et al.: Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 7.
  49. Silha J.V., Krsek M., Hana V. et al. Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2003, 58, 6.
  50. Stumvoll M., Haring H.: Resistin and adiponectin - of mice and men. *Obes. Res.* 2002, 10, 11.
  51. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K. et al.: Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000, 24, 7.
  52. Tong Q., Sankala J.L., Hadigan C.M. et al.: Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4.
  53. Tsao T.S., Tomas E., Murrey H.E. et al.: Role of disulfide bonds in Acrp30/Adiponectin structure and signaling specificity: Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 39.
  54. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort. *Metabolism* 2003, 52, 7.
  55. Vasseur F., Lepretre F., Lacquemant C., Froguel P.: The genetics of adiponectin. *Curr. Diab. Rep.* 2003, 3, 2.
  56. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, Da Silva ME, Santos RF. Depot-Specific Hormonal Characteristics of Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and their relation to the Metabolic Syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2002, 34, 11.
  57. Waki H., Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al.: Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 41.
  58. Wang Y., Xu A., Knight C. et al.: Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 22.
  59. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., et al.: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 5.
  60. Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al.: The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and non-alcoholic fatty liver diseases in mice. *J. Clin. Invest.* 2003, 112, 1.
  61. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al.: Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin. Sci. (Lond)* 2002, 103, 2.
  62. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al.: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003, 423, 6941.
  63. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002, 8, 11.
  64. Yang W.S., Chen M.H., Lee W.J. et al.: Adiponectin mRNA levels in the abdominal adipose depots of nondiabetic women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003, 27, 8.
  65. Yang W.S., Hsiung C.A., Ho L.T. et al.: Genetic epistasis of adiponectin and PPARgamma2 genotypes in modulation of insulin sensitivity: a family-based association study. *Diabetologia* 2003, 46, 7.
  66. Yatagai T., Nishida Y., Nagasaka S. et al.: Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. *Endocr. J.* 2003, 50, 2.
  67. Yokota T., Oritani K., Takahashi I., et al.: 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, 5.
  68. Zoccali C., Mallamaci F., Panuccio V. et al.: Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int. Suppl.* 2003, 84.
  69. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al.: Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1.
  70. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G.: Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: Focus on end-stage renal disease. *Kidney Int. Suppl.* 2003, 84.