

Hipoadiponektynemia — znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Hypoadiponectinemia — the role in the pathogenesis of arterial hypertension

Summary

Hypertension is a common disease frequently diagnosed in overweight and obese subjects. Adipose tissue is now recognized to be not only a storage of energy but also an endocrine organ. Among mechanisms of obesity-related hypertension a role of disturbed endocrine adipose tissue activity has been postulated. One of the substances synthesized by adipose tissue, named adipokines, is adiponectin. It has antiatherogenic, antithrombotic, antidiabetic and cardioprotective properties. A lower plasma concentration of adiponectin has been found in patients with hypertension compared to healthy subjects and a low adiponectinemia in hypertensive patients was related to end-organ damage. A low plasma adiponectin concentration is also an independent risk factor for development of hypertension in previously normotensive subjects. Experimental studies have shown that adiponectinaemia is negatively correlated with sympathetic nervous system activity and positively with nitric oxide synthesis. These mechanisms may participate in the antihypertensive properties of this adipokine. It has been postulated that adiponectin became a new nontraditional risk factor in hypertension and other cardiovascular diseases.

key words: adiponectin, adipose tissue, hypertension, obesity
Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 1, pages 83–92.

Wstęp

Wyniki badania NATPOL-PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce) wykazały, że nadciśnienie tętnicze występuje aż u 29% osób dorosłych w Polsce [1]. W badaniu tym stwierdzono również, że u co drugiego dorosłego mieszkańca naszego kraju stwierdza się nadwagę lub otyłość [2].

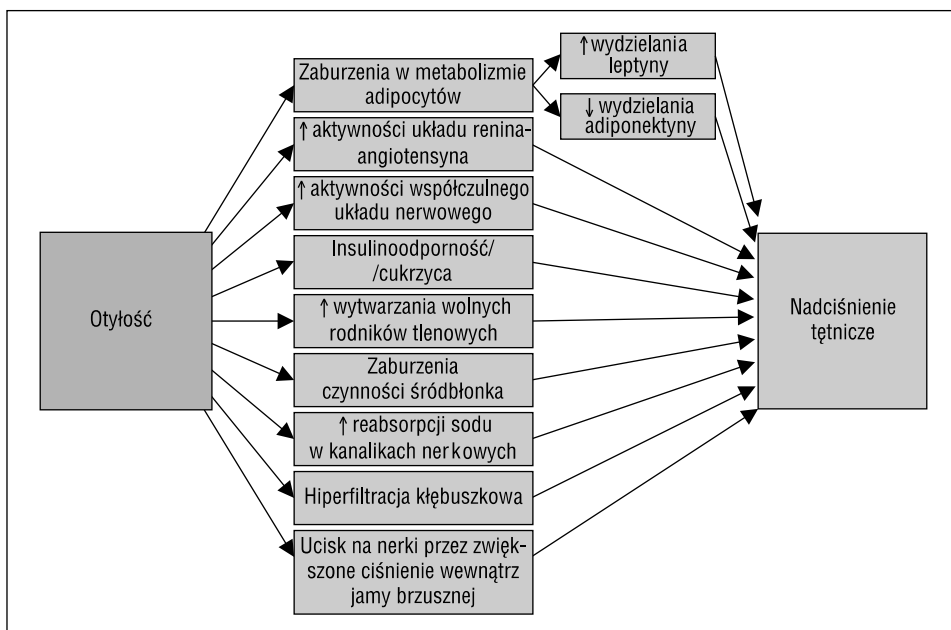
Od lat 20. XX wieku wiadomo, że nadciśnieniu tętniczemu często towarzyszy nadmiar tkanki tłuszczowej [3, 4]. Analiza danych z *Framingham Heart Study* pozwoliła oszacować, że aż u 78% mężczyzn i u 65% kobiet zachorowanie na nadciśnienie tętnicze wiąże się bezpośrednio z otyłością [5]. W patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością uczestniczy wiele mechanizmów przedstawionych na rycinie 1, spośród których wyróżnia się zaburzenia czynności wewnątrzwydzielniczej tkanki tłuszczowej.

Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielania wewnętrznego

W ciągu ostatnich kilkunastu lat wykazano, że tkanka tłuszczowa jest nie tylko rezerwuarem energii zgromadzonej w kroplach triglicerydów adipocytów, ale także aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego [6–8] syntetyzującym wiele hormonów, cytokin, chemokin, czynników wzrostowych i białek dopełniacza, zwanych łącznie „adipokinami” (tab. I). Adipokiny uczestniczą w regulacji wielu procesów fizjologicznych, między innymi: magazynowania energii, metabolizmu lipidów i węglowodanów, wydatku energetycznego, angiogenezy, erytropoezy, fibrylizy i krzepnięcia, ciśnienia tętniczego i dojrzewania płciowego [7, 8]. Zaburzenia metabolizmu adipokin mogą uczestniczyć w patogenezie wielu chorób układu sercowo-naczyniowego,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel.: (32) 255 26 95, faks: (32) 255 37 26
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851



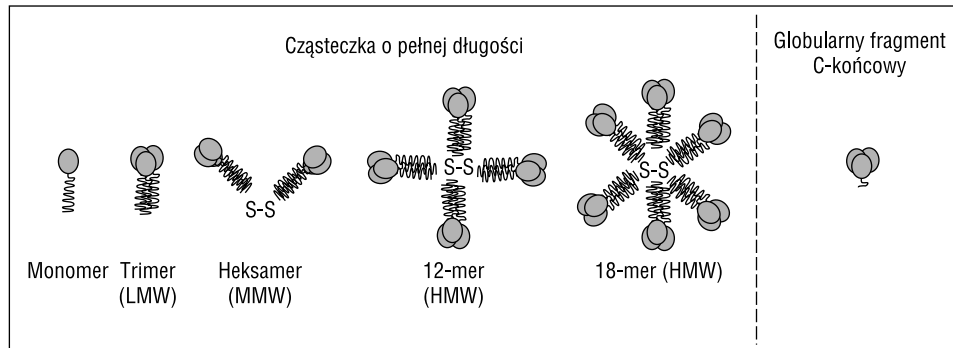
Rycina 1. Mechanizmy rozwoju nadciśnienia tętniczego w otyłości

Figure 1. Mechanisms of obesity-related hypertension

Tabela I. Dotychczas poznane substancje wytwarzane przez adipocyty (adipokiny)

Table I. Substances produced by adipocytes (adipokines)

• Leptyna	• Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA)
• Adiponektyna	• Czynniki hamujące migrację (MIF)
• Wisfatyna	• Prostaglandyny E ₂ , F ₂ (PGE ₂ , PGF ₂)
• Apelina	• Białko wiążące retinol 4 (RBP-4)
• Rezystyna	• Czynniki pobudzający wzrost kolonii 1 (CSF-1)
• Waspina	• Czynniki wzrostowy hepatocytów (HGF)
• Białko Agouti	• Czynniki wzrostowy śródbłonna naczyniowego (VEGF)
• Białko stymulujące acylację	• Czynniki wzrostu nerwów (NGF)
• Omentyna	• Związany z heparyną — nabłonkowy czynnik wzrostu (HB-EGF)
• Chemeryna	• Przedionkowy peptyd natriuretyczny (ANP)
• Cynk- α 2 glikoproteina (ZAG)	• Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1)
• Adrenomedulina	• Składowa dopełniacza D (adypsyna)
• Autotaksyna	• Składowe dopełniacza B, C, C3, C1q
• Lipokaina-2	• Inhibitor-1 aktywatora plazminogenu (PAI-1)
• Angiotensyna II	• Czynniki martwicy guza α (TNF- α)
• Tlenek azotu (NO)	• Interleukiny-1 β , 6, 8, 10
• Osteopontyna	• Białko pobudzane interferonem γ 10 (IP-10)
• Neuropeptyd Y (NPY)	• Białko przyciągające monocyty-1 (MCP-1)
• Renina	• Endogenne kannabinoidy



Rycina 2. Frakcje adiponektyny
Figure 2. Adiponectin fractions

w tym również nadciśnienia tętniczego. Adiponektyna jest hormonem białkowym o masie 30 kDa wydzielanym wyłącznie przez adipocyty.

Pod względem budowy adiponektyna należy do rodziny białek składnika 1q dopełniacza [9] i w jej strukturze można wyróżnić 2 główne domeny: N-końcową domenę podobną do kolagenu i C-końcową globularną domenę podobną do składnika 1q dopełniacza [10]. W osoczu adiponektyna występuje w kilku postaciach (ryc. 2). Dominującymi postaciami są multimeryczne frakcje adiponektyny: trimery o małej masie cząsteczkowej (LMW, *low molecular weight*), heksamery o średniej masie cząsteczkowej (MMW, *medium molecular weight*) oraz multimery — o dużej masie cząsteczkowej (HMW, *high molecular weight*) [11]. Ponadto adiponektyna występuje w postaci izolowanej globularnej C-końcowej domeny powstałej w wyniku proteolizy cząsteczek o pełnej długości (ryc. 2) [11]. Przypuszcza się, że poszczególne postacie adiponektyny mogą charakteryzować się odmiennymi właściwościami fizjologicznymi. Opisało dwa rodzaje receptorów adiponektyny — AdipoR1 i AdipoR2. Zbudowane one są z 7 domen przezbłonowych i występują w wielu tkankach organizmu. Receptory te różnią się między innymi powinowactwem do różnych form adiponektyny: receptor AdipoR1 jest głównie receptorem globularnych C-końcowych fragmentów adiponektyny, a receptor AdipoR2 wykazuje przede wszystkim powinowactwo do cząsteczek adiponektyny o pełnej długości [11–13].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że adiponektyna ma właściwości przeciwmiażdżycowe (tab. II), przeciwzakrzepowe, kardioprotekcyjne oraz przeciwcukrzycowe (tab. III).

W badaniach doświadczalnych i klinicznych stwierdzono, że szczególnie silnymi właściwościami przeciwmiażdżycowymi i przeciwcukrzycowymi charakteryzuje się frakcja HMW adiponektyny. Wykazano bowiem większą zależność pomiędzy za-

awansowaniem i rozległością zmian miażdżycowych stwierdzanych przy użyciu angiografii tętnic wieńcowych [14, 15] oraz tolerancją glukozy i wrażliwością na insulinę [16–19] a stężeniem adiponektyny HMW w osoczu w porównaniu z całkowitym stężeniem adiponektyny w osoczu. Dlatego też wydaje się istotne, aby oceniając udział adiponektyny w patogenezie miażdżycy i cukrzycy typu 2, oznaczać nie tylko całkowite stężenie adiponektyny, ale również stężenia poszczególnych jej frakcji (zwłaszcza frakcji HMW).

Stężenie adiponektyny w osoczu jest stosunkowo wysokie, stanowi prawie 0,01% całkowitej zawartości wszystkich białek surowicy i zależy głównie od masy tkanki tłuszczowej i czynności wydalniczej nerek. W odróżnieniu od innych adipokin, stężenie adiponektyny w osoczu jest mniejsze u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [20]. Z kolei u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek stwierdza się większe stężenie adiponektyny w osoczu [21].

Adiponektynemia u chorych na nadciśnienie tętnicze

Chorzy na samoistne nadciśnienie tętnicze charakteryzują się znamienne niższym stężeniem adiponektyny w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi, odpowiednio dobranymi pod względem wieku, płci i wskaźnika masy ciała [22–25].

Baumann i wsp. [26] wykazali za pomocą techniki *Western Blot*, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym cechują się mniejszą ekspresją frakcji HMW adiponektyny, to jest frakcji o silnych właściwościach przeciwmiażdżycowych i przeciwcukrzycowych, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Stwierdzono również występowanie u tych chorych ujemnej korelacji między adiponektynemią a skurczowym, rozkurczowym i średnim ciśnieniem tętniczym [22–25].

Tabela II. Najważniejsze mechanizmy przeciwmiażdżycowego działania adiponektyny**Table II.** Major important antiatherogenic actions of adiponectin

- Zmniejszenie adhezji monocytów do ściany naczynia poprzez zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych tj. cząsteczki adhezyjnej komórek śródbłonka-1 (VCAM-1), międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (ICAM-1), selektyn E na powierzchni komórek śródbłonka naczyniowego
- Hamowanie produkcji cytokin prozapalnych, tj. czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) i interleukiny 6 przez makrofagi, jak i interleukiny 8 przez komórki śródbłonka
- Pobudzenie wytwarzania cytokiny przeciwzapalnej — interleukiny 10 przez makrofagi
- Hamowanie gromadzenia lipidów w makrofagach powstałych z monocytów i ich dalszego przekształcania w komórki piankowate
- Obniżenie ekspresji receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDL) typu zmiatającego („scavenger”)
- Zmniejszenie tworzenia wolnych rodników
- Hamowanie pobudzonej czynnikami wzrostowymi proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych i hamowanie pobudzonej zmodyfikowanymi oksydacyjnie LDL (ox-LDL) proliferacji komórek śródbłonka
- Zmniejszanie biodostępności czynników wzrostowych na poziomie przedreceptorowym poprzez wiązanie z płytkowopochodnym czynnikiem wzrostu BB (PDGF-BB), z zasadowym czynnikiem wzrostu fibroblastów (b-FGF) i ze związanym z heparyną — nabłonkowym czynnikiem wzrostu (HB EGF)
- Stabilizacja struktury blaszki miażdżycowej poprzez zmniejszenie ekspresji tkankowego inhibitora metaloproteinaz-1 (TIMP-1) w naciekających blaszkę makrofagach
- Zwiększenie aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu

Tabela III. Mechanizmy przeciwcukrzycowego działania adiponektyny**Table III.** Antidiabetic actions of adiponectin

- Pobudzenie zużycia glukozy w mięśniach szkieletowych i wątrobie
- Pobudzenie utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych i wątrobie
- Ułatwienie wychwytu glukozy poprzez zwiększenie ekspresji i translokację transportera 4 dla glukozy (GLUT-4)
- Hamowanie glukoneogenezy w wątrobie

Uwzględniając przeciwmiażdżycowe i zwiększające insulinowrażliwość właściwości adiponektyny, można przypuszczać, że małe stężenie tej adipokiny w osoczu u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze uczestniczy w patogenezie zaburzeń czynności, jak i zmian morfologicznych serca, naczyń krwionośnych i nerek. W badaniach klinicznych stwierdzono, że niskie stężenie adiponektyny w osoczu u chorych na nadciśnienie tętnicze jest związane z: przerostem lewej komory mięśnia sercowego [27, 28], niewydolnością rozkurczową lewej komory mięśnia sercowego [27], nadmierną sżywnością tętnic (mierzoną szybkością rozchodzenia się fali tętna) [29, 30], zwiększeniem grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej [31, 32], zaawansowaniem zmian naczyniowych na dnie oka [33], jak i występowaniem albuminurii [34]. Również mniejszą adiponektynięmę zaobserwowano u chorych na nadciśnienie tętnicze, u których nie dochodzi do nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z chorymi, u których występuje takie obniżenie ciśnienia tętniczego [35].

Adiponektyna w małym stężeniu w osoczu zapewne nie tylko uczestniczy w patogenezie zmian narządowych w nadciśnieniu tętniczym, ale może również być czynnikiem uczestniczącym w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Przemawia za tym fakt niższego stężenia adiponektyny w osoczu u osób z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na samoistne nadciśnienie tętnicze, to jest u młodych osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego [36, 37], osób z ciśnieniem tętniczym wysokim prawidłowym [38] i stanem przednadciśnieniowym [39]. Chow i wsp. [24] w dużym badaniu prospektywnym trwającym 5 lat i obejmującym 577 osób wykazali jednoznacznie, że niskie stężenie adiponektyny w osoczu jest czynnikiem ryzyka zachorowania na nadciśnienie tętnicze. W badaniu tym wykazano, że osoby z małym stężeniem adiponektyny w osoczu na początku badania (dolny tertyl adiponektynemii, odpowiednio $\leq 4,02$ i $\leq 5,1 \mu\text{g/ml}$ u mężczyzn i kobiet) charakteryzują się ponad 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętni-

czego w ciągu 5 lat w porównaniu z osobami z wysokim stężeniem adiponektyny w osoczu (górną tertyl adiponektynemii, $\geq 6,22$ i $\geq 7,97 \mu\text{g/ml}$ odpowiednio u mężczyzn i kobiet). Warto odnotować również fakt, że ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze u osób z małą adiponektynią pozostaje zwiększone nawet po skorygowaniu względem innych czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, takich jak: wiek, średnie ciśnienie tętnicze na początku obserwacji, wskaźnik masy ciała, stężenie białka C-reaktywnego w osoczu (hsCRP), insulinemia na czczo oraz triglicerydemia [24].

W badaniach doświadczalnych również potwierdzono, że niedobór adiponektyny prowadzi do nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że myszy pozbawione genu adiponektyny charakteryzują się sodowrażliwym nadciśnieniem tętniczym [40]. Co więcej, wprowadzenie genu adiponektyny związanego z adenowirusem myszom pozbawionych uprzednio tego genu, jak i otyłym myszom (KKAy), znacząco obniża ciśnienie tętnicze [40].

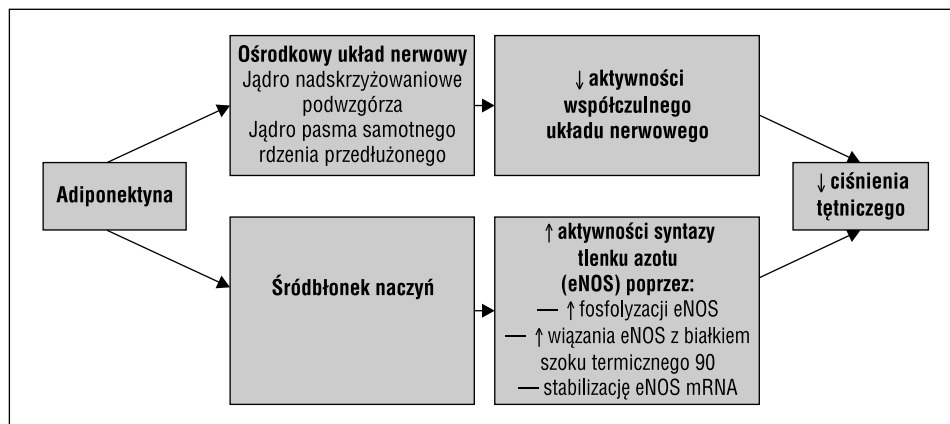
Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania adiponektyny

Wykazano, że adiponektyna może między innymi uczestniczyć w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez wpływ na aktywność współczulnego układu nerwowego. Tanida i wsp. [41] stwierdzili u szczurów, że dożylnie podanie adiponektyny, jak i podanie tej adipokiny do komór ośrodkowego układu nerwowego hamuje aktywność nerkowych włókien współczulnego układu nerwowego i obniża ciśnienie tętnicze. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że takie hipotensyjne działanie jest związane z pobudzeniem receptorów adiponektyny w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza i jądrze pasma samotnego rdzenia [41, 42]. Uprzednie uszkodzenie jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza u szczurów znosi hipotensyjne działanie adiponektyny [41]. Natomiast podanie tym szczurom adiponektyny do jądra pasma samotnego rdzenia powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego [42]. Ten hamujący wpływ adiponektyny na aktywność współczulnego układu nerwowego występuje również u ludzi. Wykazano, że małe stężenie adiponektyny w osoczu u chorych na cukrzycę typu 2 jest związane z wysoką aktywnością współczulnego układu nerwowego mierzonego zarówno analizą zmienności rytmu zatokowego, jak i scyntyografią serca przy użyciu ^{123}I -metajodobenzoguanidyny (^{123}I -MIBG) [43, 44].

Drugi poznany mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania adiponektyny wiąże się z pobudzeniem uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek naczyń. Występowanie receptorów adiponektyny (AdipoR1 i AdipoR2) stwierdzono u ludzi między innymi w komórkach śródbłonka aorty [45]. W badaniach w hodowlach komórkowych wykazano, że adiponektyna zwiększa aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS), co prowadzi do zwiększenia wytwarzania tlenu azotu w komórkach śródbłonka [46, 47]. U myszy pozbawionych genu adiponektyny odpowiedź naczyniorozkurczająca śródbłonka na acetylocholinę i synteza tlenu azotu przez komórki śródbłonka jest upośledzona [48]. Wprowadzenie genu adiponektyny związanego z adenowirusem myszom uprzednio pozbawionym genu adiponektyny, jak i otyłym myszom KKAy, zwiększa syntezę tlenu azotu [40]. Adiponektyna zwiększa aktywność eNOS poprzez: fosforylację eNOS (działanie zależne od APPL 1 [*adaptor protein containing pleckstrin domain*]) [48, 49], pobudzenie wiązania eNOS z białkiem szoku termicznego 90 (Hsp 90), co ułatwia fosforylację eNOS (działanie również zależne od APPL 1) [49, 50] i stabilizację eNOS mRNA [46]. Czynnościowe znaczenie wpływu adiponektyny na naczynia potwierdzili w badaniach Ouchi i wsp. [48] Autorzy ci stwierdzili zależne od śródbłonka upośledzenie rozkurczu naczyń krwionośnych przedramienia u chorych na nadciśnienie tętnicze. Podobną zależność między upośledzeniem rozkurczu tętnicy ramiennej a adiponektynią stwierdzono u chorych na cukrzycę typu 2 [45]. Ostatnio wykazano u chorych, u których przy użyciu angiografii wykluczono chorobę wieńcową, że mała adiponektynemii występuje u chorych z upośledzeniem rozkurczu naczyń wieńcowych [51]. Potencjalne mechanizmy przeciwnadciśnieniowego działania adiponektyny przedstawiono na rycinie 3.

Czy i w jaki sposób można zwiększyć adiponektynię u chorych na nadciśnienie tętnicze?

Mając na uwadze przedstawione powyżej wyniki badań, można stwierdzić, że małe stężenie adiponektyny w osoczu jest nowym, potencjalnie modyfikowalnym, nietradycyjnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia. Dlatego też możliwość zwiększenia stężenia adiponektyny w osoczu może okazać się nowym, pożądanym sposobem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym u chorych na nadciśnienie tętnicze.



Rycina 3. Mechanizmy przeciwnadciśnieniowego działania adiponektyny

Figure 3. Antihypertensive activity of adiponectin

Leki przeciwnadciśnieniowe wykazują zróżnicowany wpływ na stężenie adiponektyny w osoczu. W wielu pracach wykazano, że podczas leczenia antagonistami receptora dla angiotensyny II (losartan, irbesartan, telmisartan i kandesartan) dochodzi do zwiększenia stężenia adiponektyny w osoczu u chorych na nadciśnienie tętnicze [52–57]. Ponadto zwiększenie ekspresji genu dla adiponektyny oraz jej syntezy pod wpływem telmisartanu i losartanu wykazano w hodowli adipocytów 3T3-L1 [58]. Wyniki badań nad wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny na adiponektynię są rozbieżne. Wykazano, że temokapril i ramipril zwiększają stężenie adiponektyny w osoczu u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze [52, 53], a enalapril i perindopril nie wpływają znamienne na stężenie adiponektyny w osoczu u tych chorych [59, 60]. W tym kontekście interesujące są również wyniki doświadczeń na zwierzętach przeprowadzonych przez Guo i wsp. [61] dotyczących wpływu podawania antagonisty receptora aldosteronowego — eplerononu — na wytwarzanie adiponektyny. Stwierdzono, że podanie eplerononu myszom db/db, będących modelem doświadczalnym otyłości i insulinooporności (wywołanej poprzez mutację genu receptora leptyny), powoduje normalizację uprzednio obniżonej ekspresji mRNA adiponektyny w tkance tłuszczowej, jak i adiponektynemii. Jak dotąd nie przeprowadzono badań u ludzi oceniających wpływ podawania antagonisty receptora mineralokortykoidowego na adiponektynię.

W badaniach własnych stwierdzono, że agonista receptorów imidazolinowych (podobny do klonidyny ośrodkowo działający lek przeciwnadciśnieniowy) — rilmenidyna zwiększa stężenie adiponektyny w osoczu u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze [62]. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działa-

nia tego leku polega głównie na zmniejszeniu aktywności współczulnego układu nerwowego poprzez pobudzenie ośrodkowych receptorów alfa-adrenergicznych oraz również hipotetycznych receptorów imidazolinowych. Fasshauer i wsp. [63] wykazali, że pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych na powierzchni adipocytów hamuje wydzielanie adiponektyny. Ten hamujący wpływ współczulnego układu nerwowego na wydzielanie adiponektyny występuje prawdopodobnie również u ludzi. Wykazano, że pobudzenie współczulnego układu nerwowego pod wpływem znacznego stopnia, trzydniowego ograniczenia podaży sodu i pionizacji ciała prowadzi do zmniejszenia stężenia adiponektyny w osoczu u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze [64, 65]. Uwzględniając wyniki powyższych badań, można przypuszczać, że zwiększenie stężenia adiponektyny w osoczu pod wpływem rilmenidyny jest spowodowane zmniejszeniem aktywności współczulnego układu nerwowego.

Ponadto w pojedynczych badaniach stwierdzono, że leczenie nebiwolelem [66], efonidipiną [67] i amlodipiną [68–70] przyczynia się do podwyższenia stężenia adiponektyny w osoczu u chorych na nadciśnienie tętnicze. W badaniach własnych nie potwierdzono jednak zwiększenia adiponektynemii podczas leczenia amlodipiną u chorych na nadciśnienie tętnicze [59].

Stosowanie indapamidu (tiazydopodobny lek moczopędny) przyczynia się natomiast do zmniejszenia stężenia adiponektyny w osoczu u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze [59]. Zmniejszeniu stężenia adiponektyny w osoczu towarzyszyło obniżenie insulino-wrażliwości ocenianej za pomocą wskaźnika HOMA. Podobne niekorzystne efekty wykazano u chorych leczonych hydrochlorotiazylem. Podaż tego diuretyku wiązała się z istotnym

zmniejszeniem adiponektydemii oraz pogorszeniem insulinowrażliwości ocenianej przy użyciu wskaźnika QUICKI w okresie dwumiesięcznej obserwacji [70]. Wyniki tych długoterminowych obserwacji (2 i 6 miesięcy) są zgodne z wynikami badania, w którym u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze gwałtownemu obniżeniu wolemii poprzez znacznego stopnia trzydniowe ograniczenie podaży sodu towarzyszyło znamienne zmniejszenie adiponektydemii [64]. Dodatkowo w badaniach na hodowlach komórkowych wykazano, że pod wpływem hydrochlorotiazidu dochodzi do zmniejszenia zarówno ekspresji genu adiponektyny w adipocytach 3T3-L1, jak i wytwarzania adiponektyny [58]. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań klinicznych [ich przegląd — 71, 72] wskazują, że stosowanie tiazydowych leków moczopędnych u chorych na nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2. Jakkolwiek takie potencjalnie diabetogenne właściwości tiazydowych leków moczopędnych są znane od ponad 40 lat [73], to mechanizm leżący u ich podłoża nie jest dokładnie poznany [74]. Wydaje się więc, że zmniejszenie stężenia adiponektyny w osoczu, adipokiny o właściwościach zwiększających insulinowrażliwość, może uczestniczyć w patogenie rozwoju insulinoporności podczas terapii tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Ze względu na potencjalne znaczenie kliniczne potwierdzenie tej oryginalnej hipotezy wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań, zarówno klinicznych z użyciem bardziej precyzyjnych metod oceny insulinowrażliwości (klamra euglikemiczna, hiperinsulinowa) i gospodarki potasowej, jak i badań doświadczalnych na zwierzętach.

Wykazano również, że farmakoterapia zaburzeń lipidowych towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu wywiera wpływ na stężenie adiponektyny. Stosowanie u chorych z hipertriglicerydemią fenofibratu [75] i u chorych z hipercholesterolemią niacyny przyczynia się do wzrostu stężenia adiponektyny w osoczu [76, 77]. Badania dotyczące wpływu statyn na adiponektydemie są rozbieżne [78, 79].

Warto podkreślić, że również metody postępowania nefarmakologicznego w leczeniu nadciśnienia tętniczego wywierają istotny wpływ na stężenie adiponektyny w osoczu. U chorych otyłych stwierdzono, że zmniejszenie tłuszczowej masy ciała, uzyskane zarówno poprzez leczenie zabiegowe (zmniejszenie objętości żołądka lub wykonanie zespolenia omijającego żołądek [*gastric bypass surgery*]) [80–82], modyfikację stylu życia [83, 84], jak i w następstwie leczenia farmakologicznego (stosowanie sibutraminy, orlistatu lub antagonisty receptora kannabinoidowego — rimonabantu) [85, 86] przyczynia się do

zwiększenia stężenia adiponektyny w osoczu. Ponadto Pasqualini i wsp. [87] stwierdzili, że już po 8 tygodniach umiarkowanego wysiłku fizycznego, nawet bez towarzyszącej redukcji masy ciała (ale ze zmniejszeniem obwodu talii), dochodzi do wzrostu stężenia adiponektyny w osoczu krwi.

Warto również podkreślić wpływ palenia tytoniu na adiponektydemie. U aktywnych palaczy papierosów stwierdzono małe stężenia adiponektyny w osoczu w porównaniu z osobami niepalącymi, jak i takich, którzy byli kiedyś palaczami papierosów. Wykazano ponadto, że stężenie adiponektyny wykazuje ujemną korelację z liczbą wypalanych papierosów [88, 89]. Zaprzestanie palenia tytoniu powodowało znamienne wzrost adiponektydemii [90].

Uwzględnienie wpływu powyżej wymienionych leków i metod postępowania nefarmakologicznego na stężenie adiponektyny w osoczu może w przyszłości być podstawą do modyfikacji monitorowania skuteczności postępowania u osób z grup wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Należy jednak podkreślić, że jak dotąd nie przeprowadzono badań prospektywnych, których celem było wykazanie wpływu zwiększenia stężenia adiponektyny w osoczu na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Dlatego też skuteczność zapobiegania chorobom układu krążenia poprzez podwyższenie stężenia adiponektyny w osoczu w populacji ogólnej i u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze niewątpliwie powinna być tematem przyszłych badań.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze występuje często u osób z nadwagą lub otyłością. Spośród licznych mechanizmów uczestniczących w patogenie nadciśnienia tętniczego u osób otyłych wyróżnia się zaburzenia czynności tkanki tłuszczowej, która obecnie uważana jest nie tylko za magazyn energii, ale także za narząd wydzielania wewnętrznego. Jedną z substancji wytwarzanych przez tkankę tłuszczową, nazywanych wspólnie adipokinami, jest adiponektyna. Wykazuje ona właściwości przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe, kardioprotekcyjne i przeciwcukrzycowe. Wykazano, że chorzy na nadciśnienie tętnicze samoistne charakteryzują się niższymi stężeniami adiponektyny w osoczu w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz, że niskie stężenie adiponektyny w osoczu jest związane z częstym występowaniem powikłań narządowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano również, że niewielka adiponektydemia jest nie-

zależnym czynnikiem ryzyka zachorowania na nadciśnienie tętnicze u osób z uprzednio prawidłowy ciśnieniem. W badaniach doświadczalnych wykazano odwrotną zależność między adiponektynią a aktywnością współczulnego układu nerwowego oraz dodatnią ze zwiększoną aktywnością śródbłonkowej syntazy tlenu. Takie właściwości adiponektyny mogą być związane z działaniem przeciwnadciśnieniowym tej adipokiny. Wydaje się więc, że adiponektyna może stać się nowym, nietradycyjnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia.

słowa kluczowe: adiponektyna, tkanka tłuszczowa, nadciśnienie tętnicze, otyłość

Naciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 1, strony 83–92.

Piśmiennictwo

- Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.
- Zdrojewski T., Babińska Z., Bandosz P. i wsp. Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku. (NATPOL II, NATPOL III). *Medycyna Metaboliczna* 2002; 4: 32.
- Larimore J.W. A study of blood pressure in relation to type of bodily habitus. *Arch. Intern.* 1923; 31: 567–572.
- Faber A. Readings of blood pressure of 1000 healthy individuals age 20–25 years: an antropometric study. *Scand. Arch. Physiol.* 1924; 45: 189–203.
- Garrison R.J., Kannel W.B., Stokes J. 3rd, Castelli W.P. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev. Med.* 1987; 16: 235–251.
- Trujillo M.E., Scherer P.E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 762–778.
- Więcek A., Kokot F., Chudek J., Adamczak M. The adipose tissue — a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 191–195.
- Chudek J., Adamczak M., Nieszporek T., Więcek A. The adipose tissue as an endocrine organ — a nephrologists' perspective. *Contrib. Nephrol.* 2006; 151: 70–90.
- Wong G.W., Wang J., Hug C., Tsao T.S., Lodish H.F. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 10 302–10 307.
- Shapiro L., Scherer P.E. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr. Biol.* 1998; 8: 335–338.
- Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 439–451.
- Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. i wsp. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
- Staiger H., Kaltenbach S., Staiger K. i wsp. Expression of adiponectin receptor mRNA in human skeletal muscle cells is related to in vivo parameters of glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53: 2195–2201.
- von Eynatten M., Humpert P.M., Bluemmer A. i wsp. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2008; 199: 123–128.
- 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; 110: 365–369.
- 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.
- Seino Y., Hirose H., Saito I., Itoh H. i wsp. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism* 2007; 56: 1493–1499.
- Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55: 249–259.
- Nakashima R., Kamei N., Yamane K., Nakanishi S., Nakashima A., Kohno N. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3873–3877.
- 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.
- Adamczak M., Chudek J., Więcek A. Adiponectin in patients with chronic kidney disease. *Semin. Dialysis* 2009; 22: 391–395.
- Adamczak M., Więcek A., Funahashi T., Chudek J., Kokot F., Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
- Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. i wsp. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318–1323.
- Chow W.S., Cheung B.M.Y., Tso A.W.K. i wsp. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49: 1455–1461.
- Francischetti E.A., Celoria B.M., Duarte S.F. i wsp. Hypoadiponectinemia is associated with blood pressure increase in obese insulin-resistant individuals. *Metabolism* 2007; 56: 1464–1469.
- Baumann M., von Eznatten M., Dan L. i wsp. Altered molecular weight forms of adiponectin in hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2009; 11: 11–16.
- Hong S.J., Park C.G., Seo H.S., Oh D.J., Ro Y.M. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press.* 2004; 13: 236–242.
- Mitsuhashi H., Yatsuya H., Tamakoshi K. i wsp. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007; 49: 1448–1454.
- Tsioufis C., Dimitriadis K., Selima M. i wsp. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1162–1169.
- Mahmud A., Feely J. Adiponectin and arterial stiffness. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1543–1548.
- Litwin M., Śladowska J., Antoniewicz J. i wsp. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 875–882.
- Nilsson P.M., Engström G., Hedblad B. i wsp. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thick-

- ness and markers of insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 2758–2762.
33. Yilmaz M.I., Sonmez A., Kilic S. i wsp. The association of plasma adiponectin levels with hypertensive retinopathy. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152: 233–240.
34. Tsioufis C., Dimitriadis K., Chatzis D. i wsp. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 946–951.
35. Della Mea P., Lupia M., Bandolin V. i wsp. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 30–35.
36. Patel D.A., Srinivasan S.R., Xu J.H., Chen W., Berenson G.S. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006; 55: 1551–1557.
37. Furuhashi M., Ura N., Higashiura K. i wsp. Low adiponectin level in young normotensive men with a family history of essential hypertension. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 141–146.
38. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K., Hirano T., Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971–976.
39. Papadopoulos D.P., Makris T.K., Krespi P.G. i wsp. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2005; 7: 729–733.
40. Ohashi K., Kihara S., Ouchi N. i wsp. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006; 47: 1108–1116.
41. 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. (Maywood)* 2007; 232: 390–397.
42. Hoyda T., Smith P.M., Ferguson A.V. Adiponectin acts in the nucleus of the solitary tract to decrease blood pressure by modulating the excitability of neuropeptide Y neurons. *Brain Res.* 2009; 1256: 76–84.
43. Wakabayashi S., Aso Y. Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2392–2397.
44. Takahashi N., Anan F., Nakagawa M. i wsp. Hypoadiponectinemia in type 2 diabetes mellitus in men is associated with sympathetic overactivity as evaluated by cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Metabolism* 2007; 56: 919–924.
45. Tan K.C., Xu A., Chow W.S. i wsp. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 765–769.
46. Hattori Y., Suzuki M., Hattori K., Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 2003; 46: 1543–1549.
47. Chen H., Montagnani M., Funahashi T., Shimomura I., Quon MJ. Adiponectin stimulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 45 021–45 026.
48. Ouchi N., Ohishi M., Kihara S. i wsp. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42: 231–234.
49. Xi W., Satoh H., Kase H., Suzuki K., Hattori Y. Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3-Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production: vasorelaxation in response to globular adiponectin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 332: 200–205.
50. Cheng K.K., Lam K.S., Wang Y. i wsp. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. *Diabetes* 2007; 56: 1387–1394.
51. Okui H., Hamasaki S., Ishida S. i wsp. Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides. *Int. J. Cardiol.* 2008; 126: 53–61.
52. Furuhashi M., Ura N., Higashiura K. i wsp. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76–82.
53. Koh K., Quon M., Han S., Chung W.J., Lee Y., Shin E.K. Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients. *Int. J. Cardiol.* 2005; 108: 96–100.
54. Watanabe S., Okura T., Kurata M. i wsp. The effect of losartan and amlodipine on serum adiponectin in Japanese adults with essential hypertension. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1677–1685.
55. Koh K.K., Quon M.J., Lee Y. i wsp. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1440–1447.
56. Negro R., Formoso G., Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29: 957–961.
57. Kubik M., Chudek J., Więcek A. Influence of telmisartan on insulin resistance and plasma concentration of adiponectin, leptin and TNF- α in obese patients with arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27 (supl. 4): S86.
58. Brody R., Peleg E., Grossman E., Sharabi Y. Production and secretion of adiponectin from 3T3-L1 adipocytes. Comparison of antihypertensive drugs. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22: 1126–1129.
59. Piecha G., Adamczak M., Chudek J., Więcek A. Indapamide decreases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press. Res.* 2007; 30: 187–194.
60. Nakamura T., Kawachi K., Saito Y. i wsp. Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension. *Int. Heart J.* 2009; 50: 501–512.
61. Guo C., Ricchiuti V., Lian B.Q. i wsp. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 2008; 117: 2253–2261.
62. 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.
63. Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M., Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by β -adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507: 142–146.
64. Adamczak M., Chudek J., Więcek A. Influence of dietary sodium restriction and upright position on plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (supl. 4): iv336.

65. Lely A.T., Krikken J.A., Bakker S.J.L. i wsp. Low dietary sodium and exogenous angiotensin II infusion decrease plasma adiponectin concentrations in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1821–1826.
66. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
67. Koh K.K., Quon M.J., Lee S.J. i wsp. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function and metabolic parameters in nondiabetic patients with hypertension. *Diabetes Care* 2007; 30: 1605–1607.
68. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. i wsp. Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2009 (w druku).
69. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. i wsp. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. *Int. J. Cardiol.* 2010; 140: 73–81.
70. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y., Chung W.J., Lee Y., Shin E.K. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2009; 133: 23–31.
71. Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1453–1458.
72. Salvetti A., Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: S25–S29.
73. Cranston W.I., Juel-Jensen B.E., Semmence A.M., Jones R.P., Forbes J.A., Mutch L.M. Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. *Lancet* 1963; 186: 966–970.
74. Ernsberger P., Koletsky R.J. Metabolic effects of antihypertensive agents: role of sympathoadrenal and renin-angiotensin systems. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2006; 35: 135–142.
75. Koh K., Han S., Quon M., Ahn J., Shin E.K. Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1419–1424.
76. Westphal S., Borucki K., Taneva E., Makarova R., Luley C. Extended-release niacin raises adiponectin and leptin. *Atherosclerosis* 2007; 193: 361–365.
77. Westphal S., Borucki K., Taneva E., Makarova R., Luley C. Adipokines and treatment with niacin. *Metabolism* 2006; 55: 1283–1285.
78. Szotowska M., Czerwieńska B., Adamczak M. i wsp. Pleiotropic effects of atorvastatin are not mediated by changes in plasma concentrations of adiponectin, resistin and leptin. *Kidney Blood Press. Res.* 2010 (wysłane do druku).
79. Beltowski J. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors (statins) on adipose tissue. *Adipobiology* 2009; 1: 35–50.
80. Engl J., Bobbert T., Ciardi C. i wsp. Effects of pronounced weight loss on adiponectin oligomer composition and metabolic parameters. *Obesity* 2007; 15: 1172–1178.
81. Coughlin C.C., Finck B.N., Eagon J.C. i wsp. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. *Obesity* 2007; 15: 640–645.
82. 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.
83. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. i wsp. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1799–1804.
84. Bobbert T., Rochlitz H., Wegewitz U. i wsp. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes* 2005; 54: 2712–2719.
85. Valsamakis G., McTernan P.G., Chetty R. i wsp. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53: 430–434.
86. Despres J.P., Golay A., Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2121–2134.
87. Pasqualini L., Schillaci G., Innocente S. i wsp. Lifestyle intervention improves microvascular reactivity and increases serum adiponectin in overweight hypertensive patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20: 87–97.
88. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. i wsp. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension* 2005; 45: 1094–1100.
89. Takefuji S., Yatsuya H., Tamakoshi K. i wsp. Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women. *Prev. Med.* 2007; 45: 471–475.
90. Otsuka F., Kojima S., Maruyoshi H. i wsp. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J. Cardiol.* 2009; 53: 219–225.