

Stopień insulinowrażliwości tkankowej i stężenie adiponektyny u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym

The insulin sensitivity and adiponectin in patients with obesity and hypertension

Summary

Background The aim of this study was the assessment of the level of insulin sensitivity (M value) in patients with obesity or obesity and hypertension. We measured adiponectin (APM1) in those patients and looked for the correlation between M and APM1.

Materials and methods Group 1 — 10 patients with isolated obesity (SBP 127.9 ± 19.6 mm Hg, DBP 79.5 ± ± 10.9 mm Hg, age 37.6 ± 11.1 years, BMI 36.1 ± 7.3 kg/m²). Group 2 — 17 patients with hypertension and obesity (SBP 171.1 ± 6.8 mm Hg, DBP 92.2 ± 9.4 mm Hg, age 38.6 ± 11.2 years, BMI 33.2 ± 6.9 kg/m²). Control group — 10 healthy person. Insulin sensitivity was measured using the euglycemic metabolic clamp (Ferrannini/de Fronzo). APM1 was measured by RIA (Linco Research, USA).

Results There were no significant differences in M value between group 1 and 2 (3.08 ± 1.11 vs. 2.47 ± 0.32 mg/kg/min), but both results were significantly lower than those in control group (9.4 ± 0.65 mg/kg/min). The APM1 was significantly lower in groups 1 and 2 than in control group (24.8 ± 6.3; 22.2 ± 12.6; 48.5 ± 14.1 mg/ml, respectively). But there were no differences between APM1 in groups 1 and 2. Most significant correlation between APM1 and M was in group 2 (r = 0.62, p < 0.05).

Conclusion Obesity is connected with low insulin sensitivity and hipoadiponectinemia. Comorbidity of obesity

and hypertension leads to further lowering of M and APM1 values. The relationship between M and APM1 emphasizes the role of those adipocytokine in pathogenesis of insulin resistance.

key words: adiponectin, insulin sensitivity, obesity, hypertension

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 5, pages 350–355.

Wstęp

W ostatniej dekadzie udowodniono, że tkanka tłuszczowa służy nie tylko do magazynowania nadmiaru energii, ale jest złożonym narządem endokryjno-metabolicznym, wydzielającym wiele białek (adipocytokiny). Białka te nie tylko działają w obrębie tkanki tłuszczowej, ale wydzielane do krwiobiegu wpływają również na odległe narządy i tkanki. Wśród tych białek szczególnym zainteresowaniem ze względu na swoje potencjalne działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe oraz zwiększające insulinowrażliwość darzy się adiponektynę. Ludzka adiponektyna (APM1) opisana po raz pierwszy przez Scherera i wsp. w 1995 roku jest białkiem zbudowanym z 244 aminokwasów, kodowanym przez gen zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 3q27 [1, 2]. Struktura tego białka wykazuje homologię z kolagenem typu VIII, X, składową dopełniacza C1q oraz TNF-α [3]. Adiponektyna odgrywa rolę w patogenezie insulinoporności tkankowej. Poprzez wpływ na normalizację stężenia lipidów oraz poprawę toleran-

Adres do korespondencji: dr med. Anna Miczke
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (061) 854-92-77, faks: (061) 847-85-29
e-mail: marcin.miczke@wp.pl



Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428-5851

cji glukozy APM1 powoduje wzrost insulinowrażliwości [4, 5]. Jej stężenie jest obniżone w stanach chorobowych związanych ze spadkiem insulinowrażliwości tkankowej, czyli w otyłości [6], cukrzycy typu 2 [7], upośledzonej tolerancji glukozy [8] i nadciśnieniu tętniczym [9]. Podwyższone wartości APM1 opisywano w niewydolności nerek [10] oraz cukrzycy typu 1 [11], u chorych na *anorexia nervosa* [12].

Celem niniejszej pracy była ocena stopnia insulinowrażliwości tkankowej oraz stężenia adiponektyny u pacjentów z otyłością oraz nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Przebadano 27 pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych oraz Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu. Pacjentów podzielono na 2 grupy: grupę 1 stanowiły osoby (6 kobiet i 4 mężczyzn) z otyłością prostą, bez nadciśnienia, w grupie 2 (9 kobiet i 8 mężczyzn) znaleźli się pacjenci z otyłością oraz wartościami ciśnienia tętniczego $\geq 140/90$ mm Hg. Kryterium otyłości stanowił wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ≥ 30 kg/m². Do badania nie włączono pacjentów z:

- cukrzycą typu 1 lub 2;
- rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca;
- otyłością wtórną;
- nadciśnieniem wtórnym;
- rozpoznanymi wcześniej endokrynopatiami;
- niewydolnością nerek.

U wszystkich pacjentów wykonano lecarskie badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz podstawowe pomiary antropometryczne (obwód talii, bioder, masę ciała, wzrost, BMI). U wszystkich zbadano

lipidogram, metodą enzymatyczną za pomocą komercyjnego zestawu diagnostycznego oznaczono stężenie na czczo cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli I. Pobrano również krew na oznaczenie APM1 metodą immunometryczną przy użyciu zestawów firmy Linco Research (Stany Zjednoczone).

Insulinowrażliwość tkankową oznaczono metodą klamry euglikemicznej według Ferranniniego w modyfikacji de Fronzo. Badanie rozpoczynano o godzinie 7.00. Żadna z badanych osób nie spożywała pokarmów i płynów przez okres 12 godzin przed badaniem. Następnie do żyły łokciowej wprowadzano kaniulę przeznaczoną do infuzji roztworów glukozy i insuliny. Drugą kaniulę wprowadzano do jednej z żył grzbietu dłoni drugiej kończyny górnej w kierunku przeciwnym do prądu krwi. Dłoń tę następnie umieszczano na cały okres badania, co najmniej 30 minut przed pobraniem pierwszej próbki krwi, we wnętrzu poduszki elektrycznej, w której za pomocą termostatu utrzymywano stałą temperaturę 50–55°C. Zabieg ten miał umożliwić arterializację krwi pobieranej do oznaczenia stężeń glukozy. Kaniulę założoną do żyły dłoni po każdym pobraniu krwi przepłukiwano i wypełniano 0,9-procentowym roztworem chlorku sodu z heparyną (50 j. heparyny w 1 ml roztworu). Następnie pobierano próbki krwi do oznaczenia stężenia glukozy.

W czasie badania zastosowano dożylny wlew insuliny ludzkiej — Actrapid — przez pompę strzykawkową. Wlew poprzedzono bolusem dożylnym, w czasie którego przez 8 minut, w kolejnych okresach 2-minutowych, podawano wlew insuliny z prędkością: 100, 90, 80 i 60 mj./m²/min, a następnie aż do końca badania ze stałą prędkością 50 mj./m²/min. Po

Tabela I. Charakterystyka badanych grup

Table I. Characteristics of the study group

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa kontrolna
Liczba badanych	10	17	10
SBP [mm Hg]	127,9 ± 19,6	171,1 ± 6,8	125,8 ± 8,9
DBP [mm Hg]	79,5 ± 10,9	92,2 ± 9,4	80,5 ± 11,0
BMI [kg/m ²]	36,1 ± 7,3	33,2 ± 6,9	23,9 ± 2,5
Wiek (lata)	37,6 ± 11,1	38,6 ± 4,2	39,9 ± 10,5
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,6 ± 1,2	5,8 ± 0,9	4,7 ± 1,1
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,5 ± 0,9	3,6 ± 1,1	2,9 ± 0,6
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3
Triglicerydy [mmol/l]	2,2 ± 2,0	2,0 ± 1,0	2,0 ± 1,6
Glukoza [mg%]	87,1 ± 8,7	91,9 ± 16,5	84,5 ± 5,1

4 minutach od rozpoczęcia podawania insuliny rozpoczynano dożylny wlew 20-procentowej glukozy przez pompę infuzyjną. Szybkość wlewu glukozy była zmienna, dostosowywana do stężeń glukozy we krwi oznaczanych co 5 minut, a w okresach wyrównania co 10 minut. Celem zmian szybkości wlewu było utrzymanie wyjściowego stężenia glukozy we krwi (euglikemii). Za maksymalne dopuszczalne odchylenia stężenia glukozy od poziomu wyjściowego przyjęto 10%. Krew do oznaczania glukozy pobierano co 5 minut w ilości 100 μ l i bezpośrednio po tym odwirowywano w mikrowirówce. Stężenie glukozy oznaczano natychmiast potem metodą spektrofotometryczną. Po zakończeniu 180-minutowego wlewu roztworu insuliny kontynuowano jeszcze przez 30 minut podawanie dożylnie glukozy w celu uniknięcia hipoglikemii.

Dla każdego badania z użyciem techniki klamry euglikemicznej zostały wyliczone stałe stężenia glukozy i insuliny w postaci średnich wartości uzyskanych w ostatniej, trzeciej godzinie badania. Ilość egzogennej glukozy, potrzebna do utrzymania euglikemii, została wyliczona w trzeciej godzinie badania jako średnia z trzech kolejnych 20-minutowych okresów. Całkowite (tkankowe) zużycie glukozy w ustroju (tzw. wartość M) obliczono jako prędkość wlewu glukozy, skorygowaną odpowiednio do wielkości zmian stężeń glukozy w czasie pomiaru w przestrzeni dystrybucyjnej równej 7,6 l/m² powierzchni ciała według następującego wzoru:

$$(G1 - G2) \times 10 \times 7,6 \times m^2/t_{1-2} \times kg/I_s$$

gdzie G1 i G2 oznaczają stężenia glukozy na początku i na końcu danego okresu oznaczanego jako t₁₋₂, a I_s — średnie stężenie insuliny w trzeciej godzinie badania. Uzyskana w ten sposób wartość M stanowiła miarę insulinowrażliwości tkankowej u danego pacjenta.

Grupę kontrolną stanowiło 10 osób (5 kobiet i 5 mężczyzn) z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i BMI.

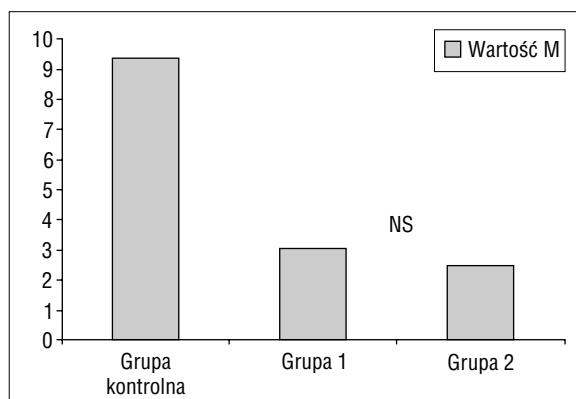
Wszystkich pacjentów poinformowano o celu i sposobie planowanych badań, wyrazili oni pisemną zgodę na ich przeprowadzenie. Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, wykorzystując program Statistica for Windows. Obliczone wyniki przedstawiono w postaci średniej \pm odchylenie standardowe. Normalność rozkładu danych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Badane wielkości w poszczególnych grupach porównywano za pomocą testu Manna-Whitneya. Zależności pomiędzy zmiennymi badano testem korelacji Spearmana. Za poziom istotności przyjęto p < 0,05.

Wyniki

Obie badane grupy charakteryzowały się porównywalnym BMI oraz wiekiem (tab. I). W ten sposób wyeliminowano wpływ tych parametrów na wartości APM1. Grupa 1 (chorzy z otyłością) różniła się istotnie statystycznie od grupy 2 (chorzy z otyłością i nadciśnieniem) w zakresie takich parametrów, jak skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) (127,9 \pm 19,6 vs. 171,1 \pm 6,8 mm Hg, p < 0,05) i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) (79,5 \pm 10,9 vs. 92,2 \pm 9,4 mm Hg, p < 0,05) ciśnienie tętnicze, co wynikało z doboru grup. Grupę kontrolną stanowili pacjenci dobrani pod względem wieku do obu badanych grup (śr. wiek 39,9 \pm 10,5 roku), z istotnie niższymi wartościami BMI niż w obu grupach badanych (23,9 \pm 2,5 kg/m²) oraz z prawidłowymi wartościami ciśnienia (SBP 125,8 \pm 8,9 mm Hg, DBP 80,5 \pm 11,0 mm Hg). Wartości glikemii na czczo oraz stężenia cholesterolu były porównywalne pomiędzy grupami badanymi oraz grupą kontrolną, z wyjątkiem stężenia cholesterolu całkowitego, które było niższe w grupie kontrolnej.

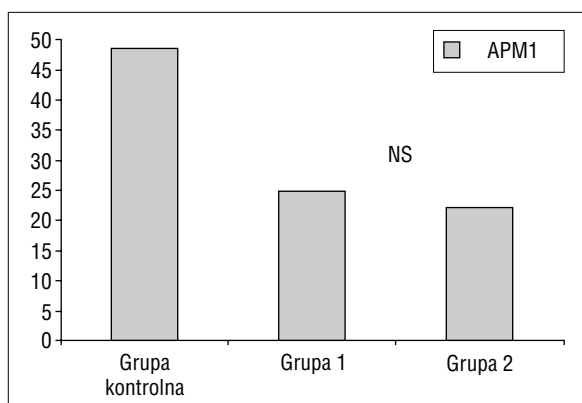
Wartość M będąca miarą insulinowrażliwości tkankowej była najwyższa w grupie kontrolnej (9,4 \pm 0,65 mg/kg/min). Wartość ta była istotnie statystycznie wyższa od wartości M uzyskanych w obu grupach badanych (gr. 1 vs. gr. kontrolna p < 0,01, gr. 2 vs. gr. kontrolna p < 0,01). Nie uzyskano natomiast istotności statystycznej dla wartości M między grupami 1 i 2, mimo że grupa 2 charakteryzowała się nieznacznie niższą insulinowrażliwością (3,08 \pm 1,11 vs. 2,47 \pm 0,32 mg/kg/min, NS) (ryc. 1).

Podobne wyniki uzyskano dla wartości APM1. Wartość APM1 była istotnie statystycznie niższa w grupie 1 i 2 niż w grupie kontrolnej (24,8 \pm 6,3



Rycina 1. Insulinowrażliwość — wartość M u pacjentów z otyłością (grupa 1) oraz otyłością i nadciśnieniem tętniczym (grupa 2)

Figure 1. Insulin sensitivity (M value) in patients with obesity (group 1) or hypertension and obesity (group 2)



Rycina 2. Stężenie APM1 u pacjentów z otyłością (grupa 1) oraz otyłością i nadciśnieniem tętniczym (grupa 2)

Figure 2. Serum APM1 concentration in patients with obesity (group 1) or hypertension and obesity (group 2)

i $22,2 \pm 12,6$ vs. $48,5 \pm 14,1$ mg/ml, $p < 0,01$ zarówno dla porównania grupy 1 i grupy kontrolnej, jak i grupy 2 i grupy kontrolnej). Nie było istotności statystycznej dla wartości APM1 między grupą 1 a 2 (ryc. 2).

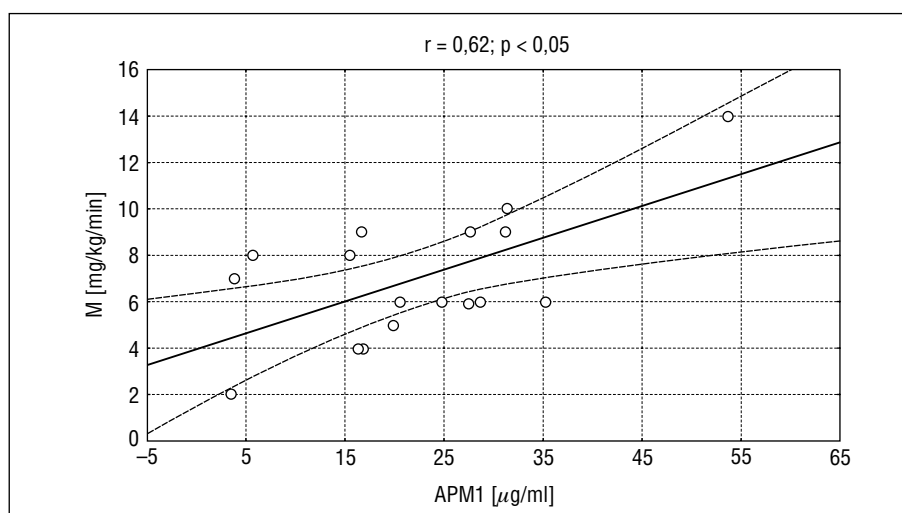
Poszukując zależności między APM1 a wartością M, najsilniejsze korelacje stwierdzono w grupie 2, u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym ($r = 0,62$, $p < 0,05$) (ryc. 3).

Dyskusja

Obniżone stężenie APM1 w stanach związanych ze spadkiem insulinowrażliwości, czyli w cukrzycy typu 2, upośledzonej tolerancji glukozy, otyłości

i w nadciśnieniu tętniczym, sugeruje udział tej adipocytkiny w patogenezie insulinoooporności. Zrozumienie mechanizmu działania APM1 umożliwiły badania nad receptorami dla tego białka. W 2003 roku Yamauchi i wsp. opisali 2 receptory dla APM1: AdipoR1 i AdipoR2 [13]. Obecność receptora AdipoR1 stwierdzono w wielu narządach i tkankach, w dużej ilości występuje on w komórkach mięśni szkieletowych. Receptor AdipoR2 reprezentowany jest głównie w hepatocytach. Ekspresję zarówno AdipoR1, jak i AdipoR2 znaleziono na komórkach β trzustki ludzkiej i szczurzej, co zdaniem autorów może dowodzić istnienia specyficznego mechanizmu modulującego ogólnoustrojowe działanie APM1 [14]. Pobudzenie obu tych receptorów powoduje wzrost aktywności AMP-zależnej kinazy (AMPK), PPAR α (*peroxisome proliferator activated receptor*) i kinazy białkowej zależnej od mitogenu p38 (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Receptor PPAR α jest receptorem jądrowym związanym z wychwytem i oksydacją kwasów tłuszczowych [4]. Mitogen p38 jest aktywatorem PPAR α [15], a AMPK, enzym obecny w większości komórek, bierze udział w procesach związanych z oksydacją kwasów tłuszczowych i transportem glukozy [16]. Tak więc stymulacja adiponektyną receptorów AdipoR1 i AdipoR2 zwiększa transport i oksydację kwasów tłuszczowych, a także zwiększa wychwyt glukozy, które to procesy w rezultacie prowadzą do wzrostu insulinowrażliwości tkankowej.

Liczne prace dowodzą, że obniżone stężenie APM1 (tzw. hipoadiponektynemia) związane jest z wysokim stopniem insulinoooporności. Metodą referencyjną w ocenie insulinowrażliwości tkankowej



Rycina 3. Zależność między stężeniem adiponektyny (APM1) a wskaźnikiem insulinowrażliwości (M) u osób z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z otyłością

Figure 3. The relationship between serum adiponectin concentration and M value in patients with hypertension and obesity

jest kłamra euglikemiczna — metoda praco- i czasochłonna, wymagająca odrębnej pracowni. Badania z użyciem kłamry euglikemicznej przeprowadzili Hotta i wsp. na małpach gatunku rezus (*Macacca mulatta*). Zwierzęta te są modelem otyłości i cukrzycy typu 2. Miarą insulinowrażliwości tkankowej jest wartość M, będącą wielkością stymulowanego przez insulinę poboru glukozy, wyznaczaną w trakcie kłamry metabolicznej. Spadek wartości M był znacząco i niezależnie związany ze spadkiem APM1. Podział zwierząt na grupę z hipo- i hiperadiponektynemią ujawnił, że w grupie z niskim stężeniem APM1 wartość M była znacząco niższa niż w grupie małp z wysokim stężeniem APM1. Adiponektyna korelowała znacząco z wartością M ($r = 0,66, p < 0,05$) [17]. Podobne rezultaty uzyskiwano w badaniach przeprowadzonych z udziałem ludzi. Weyer i wsp. wykonali kłamrę euglikemiczną u 144 pacjentów — 23 rasy białej oraz 121 Indian Pima. Plemię Indian Pima zamieszkujących Arizonę cechuje się wysokim odsetkiem otyłości, insulinooporności i cukrzycy typu 2 przy stosunkowo niskiej częstości chorób sercowo-naczyniowych. W obu grupach etnicznych stężenie APM1 korelowało pozytywnie z wartością M. Dalsze analizy statystyczne ujawniły, że hipoadiponektynemia w większym stopniu związana jest z insulinoopornością i hiperinsulinemią niż z samym zaawansowaniem otyłości i nietolerancji glukozy [8]. Może to świadczyć o roli APM1 w zapobieganiu insulinooporności i związanych z nią patologii (hiperinsulinemia, dyslipidemia, uszkodzenie naczyń). Również badania z użyciem innych metod oznaczania insulinowrażliwości potwierdziły rolę APM1 w patogenezie insulinooporności. Kern i wsp. wykazali silną korelację między APM1 a indeksem insulinowrażliwości (SI). W dobranych pod względem wieku, płci i BMI grupach u pacjentów z wysoką insulinowrażliwością stężenie APM1 było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z niską insulinowrażliwością [18]. Podobną zależność między SI a APM1 wykazali Cnop i wsp. [19]. Engeli i wsp. przy użyciu wartości HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) jako wskaźnika insulinooporności wykazali, że u kobiet po menopauzie stężenie APM1 spada logarytmicznie w stosunku do wzrostu insulinooporności. Przy przekroczeniu przez pacjentkę pewnej wartości HOMA stężenie APM1 osiąga stałą, niską wartość [20]. Zależność między wartością M a APM1 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym badali Furuhashi i wsp. [21]. U 30 osób z pierwotnym nadciśnieniem wykonali oni kłamrę euglikemiczną. W zależności od wartości M podzielili ich na grupę z insulinoopornością (12 osób) oraz grupę bez insulinooporności (18 osób). Obie grupy nie różniły się pod

względem wieku, płci oraz BMI. Grupa z niższymi wartościami M charakteryzowała się istotnie niższym stężeniem APM1 i wyższym stężeniem insuliny i triglicerydów niż grupa z wyższą insulinowrażliwością [21].

W niniejszym badaniu wykazano, że stężenie APM1 jest istotnie niższe u osób z izolowaną otyłością oraz otyłością współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie kontrolnej. Współwystępowanie otyłości i nadciśnienia powoduje dalszy spadek APM1. Nie ma jednak istotnej statystycznie różnicy w wartości APM1 między badanymi grupami. Zgodnie z cytowanym wyżej piśmiennictwem pacjenci z niższym stężeniem APM1 charakteryzowali się spadkiem insulinowrażliwości wyrażonej wartością M uzyskiwaną podczas kłamry euglikemicznej. Podobnie jak w przypadku APM1 współwystępowanie otyłości i nadciśnienia prowadziło do dalszego obniżenia wartości M, nie było jednak istotnej statystycznie różnicy między grupą z izolowaną otyłością a grupą osób z otyłością współistniejącą z nadciśnieniem. Insulinowrażliwość (M) była najwyższa u osób z prawidłową masą ciała i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (grupa kontrolna). Podobnie jak w cytowanym piśmiennictwie, w niniejszym badaniu obserwowano korelację między APM1 a stopniem insulinowrażliwości tkankowej, szczególnie wyraźną w grupie pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym.

Wnioski

1. Otyłość jest związana z obniżoną insulinowrażliwością tkankową i obniżonym stężeniem APM1.
2. Współwystępujące z otyłością nadciśnienie tętnicze prowadzi do dalszego spadku insulinowrażliwości tkankowej i stężenia APM1.
3. Dodatnia korelacja między wskaźnikiem insulinowrażliwości a stężeniem APM1 wskazuje na potencjalny udział tego białka w patogenezie insulinooporności.
4. Znaczenie APM1 powinno się oceniać w złożonym patomechanizmie rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy była ocena stopnia insulinowrażliwości tkankowej (wartość M) u pacjentów z otyłością oraz otyłością współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym. W obu grupach oceniano również osoczowe stężenie adiponektyny (APM1) oraz korelację między APM1 i M.

Materiał i metody Grupę 1 stanowiło 10 pacjentów z izolowaną otyłością (SBP $127,9 \pm 19,6$ mm Hg, DBP $79,5 \pm 10,9$ mm Hg, wiek $37,6 \pm 11,1$ roku, BMI $36,1 \pm 7,3$ kg/m²). Grupę 2 stanowiło 17 pacjentów z nadciśnieniem i otyłością (SBP $171,1 \pm 6,8$ mm Hg, DBP $92,2 \pm 9,4$ mm Hg, wiek $38,6 \pm 11,2$, BMI $33,2 \pm 6,9$ kg/m²). Grupę kontrolną stanowiło 10 osób z prawidłowymi wartościami BMI oraz ciśnienia tętniczego. Insulinowrażliwość oceniano metodą klamry euglikemicznej (wg Ferranniniego w modyfikacji de Fronzo). Stężenie APM1 oznaczono metodą RIA (Linco Research, Stany Zjednoczone).

Wyniki Nie było istotnych różnic wartości M między grupami 1 i 2 ($3,08 \pm 1,11$ vs. $2,47 \pm 0,32$ mg/kg/min), wyniki te były natomiast znacząco niższe niż wartość uzyskana w grupie kontrolnej ($9,4 \pm 0,65$ mg/kg/min). Stężenie APM1 było istotnie niższe w grupie 1 i 2 niż w grupie kontrolnej (odpowiednio $24,8 \pm 6,3$; $22,2 \pm 12,6$; $48,5 \pm 14,1$ µg/ml). Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic APM1 między grupą 1 a 2. Najsilniejsze korelacje między APM1 a M wystąpiły w grupie 2 ($r = 0,62$, $p < 0,05$).

Wnioski Otyłość wiąże się z obniżoną insulinowrażliwością tkankową oraz hipoadiponektynią. Współwystępowanie otyłości i nadciśnienia tętniczego powoduje dalszy spadek wartości M i APM1. Dodatnia korelacja między APM1 a wartością M wskazuje na potencjalny udział tego białka w patogenezie insulinoporności.

słowa kluczowe: adiponektyna, insulinowrażliwość, otyłość, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 5, strony 350–355.

Piśmiennictwo

1. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 26746–26749.
2. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K. i wsp. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 861–868.
3. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y., Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 221: 286–289.
4. Lee C., Olson P., Evans R.M. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003; 144: 2201–2207.
5. 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.

6. 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.
7. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. i wsp. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595–1599.
8. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930–1935.
9. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. i wsp. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1–6.
10. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. i wsp. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 134–141.
11. Imagawa A., Funahashi T., Nakamura T. i wsp. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1665–1666.
12. Delporte M.L., Lambert M.J., Hermans M.P., Brichard S.M. Hyperadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002; 45: A223–A224.
13. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. i wsp. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 6941–6948.
14. Kharroubi I., Rasschaert J., Eizirik D.L., Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 2003; 312: 1118–1122.
15. Barger P.M., Browning A.C., Garner i wsp. 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: 44495–44501.
16. Hardie D.G., Scott J.W., Pan D.A., Hudson E.R. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett.* 2003; 546: 113–120.
17. Hotta K., Funahashi T., Noni L.B. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in Rhesus Monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133.
18. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779–1785.
19. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M. i wsp. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459–469.
20. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelnik K. i wsp. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942–947.
21. Furuhashi M., Ura N., Higashiura K. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76–81.