

Ocena stężenia adiponektyny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

The assessment of adiponectin in patients with acute coronary disease

Summary

Background Adiponectin (APM1), a protein produced in adipose tissue, takes part in pathogenesis of insulin resistance. Studies have proved also the role of APM1 in atherogenesis. Antiatherogenic properties of APM1 are associated with inhibitory effect of APM1 on adhesion molecules: VCAM-1, E-selectin, ICAM-1. APM1 increases also endothelial production of nitric oxide and inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells. Plasma adiponectin concentrations were significantly lower in patients with coronary artery disease (CAD) than those in age- and body mass index-adjusted control subjects.

Material and methods The study included 35 patients with CAD (age 56.3 ± 10.1 , BMI 27.2 ± 4.3 , WHR 0.95 ± 0.07). All subjects underwent coronary angiography. The patients with diabetes mellitus (t. 1 and 2), renal failure and other chronic diseases were not included into the study. All patients underwent a medical examination. ECG, lipid profile, necrosis enzymes were also determined. Adiponectin was measured by RIA (Linco Research). Taking into account the anamnesis, ECG and enzymes the study population was divided into 2 groups: 1 — acute coronary syndrome (20 patients) and 2 — stable angina (15 patients). There was a control group of 10 healthy subjects.

Results Both groups were matched by age, BMI, WHR, body fat percentage and lipid profile. Plasma adiponectin concentration was significantly lower in group with acute coronary syndrome (26.2 ± 13.3 vs. 34.9 ± 10.5 $\mu\text{g/ml}$,

$p < 0.05$). In both examined group the APM1 concentration was lower than in the control group. In the whole group there was a negative correlation between APM1 and BMI, WHR and TAG-triacylglycerol.

Conclusions The patients with acute coronary syndrome have lower adiponectin levels than those with stable angina. APM1 is closely associated with other cardiac risk factors (BMI, WHR, TAG).


key words: adiponectin, coronary artery disease, cardiac risk, obesity

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 1, pages 31–36.

Wstęp

Adiponektyna (APM1) jest jednym z białek produkowanych w komórkach tkanki tłuszczowej. Po raz pierwszy cDNA kodujące białko Acrp 30 (*adipocyte complement-related protein of 30 kDR*) opisali w 1995 roku Scherer i wsp. [1]. W kolejnych badaniach wykazano, że gen dla APM1, o masie 17 kb, położony jest na chromosomie 3q27 [2], a samo białko składa się z 244 aminokwasów i budową jest zbliżone do kolagenu typu VIII, Xa, a także składowej komplemenu C1q [3]. Adiponektyna wiąże się z kolagenem typu I, III oraz V będącym główną składową ścian naczyń [3]. Jej stężenie w krwioobiegu stanowi około 0,01% stężenia wszystkich białek występujących w osoczu. U osób zdrowych wynosi ono około 5–30 $\mu\text{g/ml}$ [4]. Stężenie APM1 jest obniżone w otyłości [4], cukrzycy typu 2 [5], u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy [6], natomiast podwyższone u chorych z niewydolnością nerek [7], cukrzycą typu 1 [8],

Adres do korespondencji: dr med. Anna Miczke
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (061) 854–93–77, faks: (061) 847–85–29
e-mail: dmusial@am.poznan.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

anorexia nervosa [9]. Wartości APM1 we krwi są wyższe u kobiet niż u mężczyzn, w grupie osób zarówno szczupłych, jak i otyłych, choć przyczyny tych różnic nie są znane [10, 11]. W niektórych pracach opisywano wpływ wieku na stężenie APM1 o charakterze korelacji dodatniej [10], choć istnieją również prace niewykazujące tego związku [4, 5]. Rolę APM1 w patogenie insulinooporności potwierdzono na modelach zwierzęcych [12] oraz w badaniach obejmujących ludzi [6]. W ostatnich latach wzrasta liczba pozycji piśmiennictwa, w których sugeruje się również rolę APM1 w rozwoju miażdżycy. Ouchi i wsp. wykazali hamujący wpływ APM1 na indukowaną przez czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) ekspresję śródbłonkowych białek będących receptorami dla monocytów — VCAM 1, E-selektyny, ICAM 1 [13, 14]. Udowodnił również, że APM1 cechuje się silnym efektem inhibicyjnym w stosunku do receptorów A MSR (*class A macrophage scavenger receptor*), które są odpowiedzialne za wychwyt lipoprotein o niskiej gęstości przez makrofagi oraz ich transformację do komórek piankowatych [15]. Inny mechanizm antymiażdżycowy APM1 to jej wpływ na produkcję tlenku azotu (NO) przez komórki śródbłonka. Wykazano, że APM1 zwiększa fosforylację syntazy tlenku azotu (eNOS) poprzez AMP-zależną kinazę (AMPK), co prowadzi do wzrostu stężenia NO w śródbłonku [16]. Wykazano także działanie hamujące APM1 na przebudowę naczyń. W hodowli komórek mięśni gładkich ściany naczyń stwierdzono, że APM1 zmniejsza syntezę DNA indukowaną przez czynniki wzrostu, takie jak HB-EGF, EGF [17]. Udowodniony w badaniach *in vitro* udział APM1 w hamowaniu procesów miażdżycowych znajduje potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych. Wykazano, że osoczowe stężenie APM1 jest istotnie niższe u pacjentów z chorobą wieńcową niż u zdrowej populacji kontrolnej, niezależnie od wieku i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [13].

Celem pracy była ocena stężenia APM1 u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz w ostrym zespole wieńcowym.

Materiał i metody

Badaniami objęto 35 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. U wszystkich wykonano badanie podmiotowe i przedmiotowe, podstawowe badania antropometryczne (BMI, wskaźnik talia:biodra — WHR, *waist:hip ratio*) oraz pomiar procentowej zawartości tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji przy użyciu aparatu Bodystat 1500. U wszystkich chorych zbadano lipidogram obejmujący oznacze-

Tabela I. Charakterystyka populacji badanej

Table I. Characteristics of the study group

	Populacja badana
BMI [kg/m ²]	27,2 ± 4,35
WHR	0,95 ± 0,07
Tkanka tłuszczowa (%)	34,8 ± 6,8
Wiek (lata)	56,3 ± 10,1
Stężenie	
cholesterolu całkowitego [mmol/l]	5,7 ± 1,5
cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,4 ± 0,3
cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,4 ± 1,3
triglicerydów [mmol/l]	2,1 ± 1,3
APM1 [μg/ml]	29,9 ± 12,8

nie metodą enzymatyczną stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL oraz triglicerydów. Charakterystykę badanej populacji przedstawia tabela I. U wszystkich wykonano również kilkakrotne badania EKG, a w przypadku pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym również kilkakrotne badania wartości enzymów zawałowych (CPK, troponiny). U każdego pacjenta wykonano badanie angiograficzne tętnic wieńcowych — dodatni wynik tego badania potwierdzający ograniczenie przepływu wieńcowego (zmiana w przynajmniej jednej z głównych tętnic wieńcowych zwężająca światło naczyń o co najmniej 50%) stanowił kryterium włączenia pacjenta do badań. Do badania nie włączono pacjentów z następującymi schorzeniami:

- cukrzyca typu 1 i 2;
- niewydolność nerek;
- choroba nowotworowa;
- choroby tkanki łącznej.

Obecność cukrzycy, niewydolności nerek, choroby nowotworowej i chorób tkanki łącznej określano na podstawie wywiadu. Naciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeżeli pacjent stosował leczenie hipotensyjne lub po co najmniej dwukrotnym stwierdzeniu przez lekarza wartości ciśnienia przekraczających lub równych 140/90 mm Hg. Palenie tytoniu definiowano jako aktualne i minione, jeżeli minęło 5 lat od jego zaprzestania. Krew na APM1 pobierano w czasie do 48 godzin od momentu wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego.

Stężenie APM1 w osoczu krwi oznaczano metodą radioimmunometryczną przy użyciu zestawów firmy Linco Research, Stany Zjednoczone.

Wszystkich pacjentów poinformowano o celu i sposobie planowanych badań, wyrazili oni pisemną zgo-

Tabela II. Charakterystyka pacjentów grup 1 i 2
Table II. Characteristics of patients in group 1 and 2

	Grupa 1	Grupa 2	Istotność statystyczna (p)
Płeć (M/K)	15/5	11/4	
Wiek	56,4 ± 10,8	56,1 ± 9,6	0,555
NT+ / NT-	14/6	10/5	
Osoby palące/niepalące	10/10	9/6	
BMI [kg/m ²]	27,0 ± 3,4	27,5 ± 5,3	0,739
WHR	0,97 ± 0,06	0,93 ± 0,08	0,157
Tkanka tłuszczowa (%)	34,2 ± 6,3	35,6 ± 7,6	0,549
Stężenie			
cholesterolu całkowitego [mmol/l]	5,9 ± 1,6	5,6 ± 1,2	0,505
cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,172
cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,4 ± 1,4	3,3 ± 1,2	0,894
triglicerydów [mmol/l]	2,3 ± 1,6	1,9 ± 0,8	0,967

dę na ich przeprowadzenie. Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu *Statistica for Windows*. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Zależności dotyczące zmiennych o rozkładzie normalnym badano przy użyciu testów t. Cechy o rozkładzie różnym od normalnego badano za pomocą testów nieparametrycznych, dla prób zależnych testem kolejności par Wilcoxon, dla niezależnych Manna-Whitneya, poszukując korelacji pomiędzy wartościami badanymi, wykorzystywano test Spearmana. Jako poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwszą grupę (gr. 1) stanowiło 20 osób z ostrym zespołem wieńcowym. Pacjenci ci byli hospitalizowani na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej z powodu bólu wieńcowego, zmian odcinka ST wykazanych w EKG o charakterze ostrego niedokrwienia i wysokich, kilkakrotnie przekraczających normę, wartości CPK, CPK MB, troponiny. W badanej grupie było 15 mężczyzn (75% populacji badanej) oraz 5 kobiet. Średni wiek badanych wynosił $56,4 \pm 10,8$ roku, BMI $27,0 \pm 3,4$ kg/m², WHR $0,97 \pm 0,06$, tkanka tłuszczowa $34,2 \pm 6,3\%$. W grupie tej 70% (14 osób) stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, a średni czas trwania nadciśnienia wynosił $9,6 \pm 9,2$ roku. Osoby palące tytoń stanowiły 50% populacji badanej — tab. II.

Drugą grupę (gr. 2) stanowiło 15 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. U pacjentów tych nie zmienił się dotychczasowy charakter objawów, ani

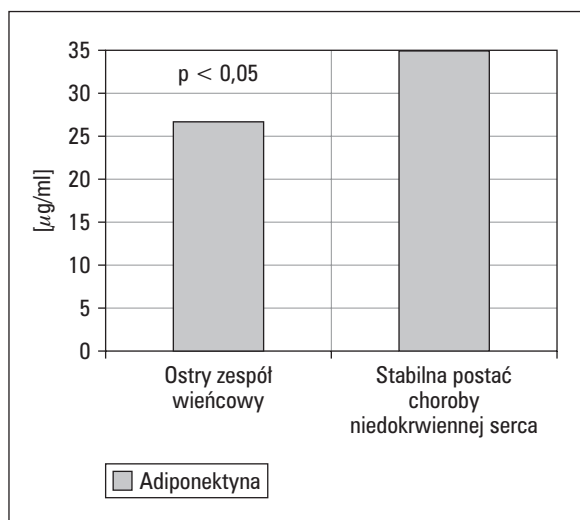
nie była to dławica *de novo*. W EKG nie było cech świeżego niedokrwienia. W grupie tej również większość stanowili mężczyźni (73% populacji badanej), w wieku $56,1 \pm 9,6$ roku, z BMI $27,5 \pm 5,3$ kg/m², WHR $0,93 \pm 0,08$, tkanka tłuszczowa $35,6 \pm 7,6\%$. Osoby palące tytoń stanowiły 60%, a osoby z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym 66,7% (średni czas trwania nadciśnienia wynosił $7,6 \pm 9,1$ roku).

Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych osób (7 mężczyzn i 3 kobiety), dobranych pod względem wieku i BMI, bez rozpoznanej choroby wieńcowej.

Wyniki

Obie badane grupy były porównywalne pod względem wieku oraz wartości antropometrycznych (BMI, WHR, % tkanki tłuszczowej). Porównywalne były również inne obecne czynniki ryzyka wieńcowego występujące u badanych osób: stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL, triglicerydów. W obu grupach zbliżony był procent osób palących tytoń (gr. 1 — 50%, gr. 2 — 60%) oraz procent osób z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym (gr. 1 — 70%, gr. 2 — 66,7%) — tabela II.

Stężenie APM1 było niższe w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym niż ze stabilną postacią choroby wieńcowej ($26,2 \pm 13,3$ μg/ml vs. $34,9 \pm 10,5$ μg/ml). Różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,047$) — rycina 1. W grupie kontrolnej stężenie adiponektyny wynosiło $48,5 \pm 14,1$ μg/ml. Wartość ta była istotnie wyższa niż w grupie badanej



Rycina 1. Osoczowe stężenie adiponektyny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca

Figure 1. Concentration of adiponectin in patients with acute coronary disease and stable angina

z ostrym zespołem wieńcowym ($p = 0,01$) oraz w grupie z postacią stabilną choroby wieńcowej ($p = 0,02$).

Poszukując zależności pomiędzy wartościami antropometrycznymi i parametrami gospodarki lipidowej a badaną adipocytokiną, w grupie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (tab. 1), znaleziono ujemną korelację APM1 z BMI ($r -0,34$, $p < 0,05$), WHR ($r -0,34$, $p < 0,05$) oraz triglicerydami ($r -0,33$, $p < 0,05$).

Dyskusja

Zwiększona masa ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zależność między nadwagą/otyłością a chorobami serca jest złożona. Z jednej strony wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z otyłością wiąże się z pewnością ze zwiększoną w tej populacji częstością cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. Z drugiej jednak strony coraz więcej badań udowadnia, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka wieńcowego [18, 19]. Takie stanowisko zachęca do poszukiwania nowych czynników związanych ze zwiększoną masą ciała, które miałyby wpływ na rozwój miażdżycy i choroby wieńcowej. Jednym z takich czynników jest APM1. W badaniach ostatniej dekady podkreśla się jej właściwości antymiażdżycowe. Jak wspomniano we wstępie, hamuje ona białka adhezyjne na komórkach śródbłonka, zwiększa wytwarzanie tlenu azotu w śródbłonku i ma wpływ inhibicyjny na przebu-

dowę naczyń. Ouchi i wsp. udowodnili, że osoczowe stężenie APM1 jest istotnie statystycznie niższe u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca niż u zdrowych osób, dobranych pod względem wieku oraz BMI z grupy kontrolnej [13]. Kolejne badania potwierdzały rolę APM1 jako niezależnego czynnika ryzyka wieńcowego. Pischon i wsp. opublikowali dane dotyczące 18 225 mężczyzn w wieku 40–75 lat bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca w chwili pobierania krwi w celu oznaczenia APM1, których następnie poddano 6-letniej obserwacji pod kątem zakończonych zgonem i przeżytych epizodów wieńcowych. Pacjentów podzielono na pięć grup, uwzględniając wartość osoczowej APM1. U pacjentów z najwyższymi wartościami APM1 występowało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zawału serca niż w grupie z najniższymi wartościami APM1. Co więcej, uwzględnienie w tej populacji typowych czynników ryzyka, takich jak: pozytywny wywiad rodzinny dotyczący zawału, BMI, spożycie alkoholu, aktywność fizyczna, obecność cukrzycy lub nadciśnienia tętniczego nie wpłynęły istotnie na tę zależność [20]. Podobne wyniki uzyskali Dzielińska i wsp. Przebadałi oni 98 mężczyzn (śr. wiek 57 lat) z nadciśnieniem i potwierdzoną w badaniu koronarograficznym chorobą wieńcową oraz 62 zdrowych mężczyzn krwiodawców. W analizie regresji wieloczynnikowej wzrastające stężenie APM1 było niezależnie i istotnie związane z malejącym ryzykiem choroby wieńcowej [21].

W niniejszej pracy stężenie APM1 było wyższe u pacjentów z ostrym incydentem wieńcowym niż u pacjentów ze stabilną postacią choroby. W odróżnieniu od cytowanych wyżej prac [20, 21] do badań włączono zarówno mężczyzn, jak i kobiety. Jednak w obu grupach odsetek procentowy mężczyzn i kobiet był podobny (75% mężczyzn w grupie 1 i 73% w grupie 2), co minimalizuje opisywany w piśmiennictwie wpływ płci na stężenie APM1. Wyeliminowano również, opisywany przez niektórych autorów, wpływ wieku na stężenie APM1 — obie grupy były porównywalne pod względem wieku ($56,4 \pm 10,8$ roku *vs.* $56,1 \pm 9,6$ roku). Parametry antropometryczne: BMI, WHR, procent tkanki tłuszczowej — były również porównywalne w grupie z ostrym incydentem wieńcowym i ze stabilną postacią choroby wieńcowej. Co więcej, lipidogram, którego poszczególne składowe są silnymi i niezależnymi czynnikami ryzyka w obu grupach, prezentował zbliżone wartości (tab. II). Podobny był również procent osób palących tytoń i osób z nadciśnieniem tętniczym, chociaż grupa 1 charakteryzowała się nieco dłuższym wywiadem nadciśnieniowym. W wypadku nieróżniących się istotnie czynników ryzyka jedynym parametrem różniącym obie

grupy było stężenie APM1 niższe w grupie z ostrą postacią choroby niedokrwiennej. Wyniki badania potwierdzają rolę APM1 w rozwoju choroby niedokrwiennej. Sugerują również, że nasilenie procesu miażdżycowego może być związane z wielkością adiponektynemii. Wyniki uzyskane przez autorów niniejszej pracy należy potwierdzić na dużych populacjach. Coraz więcej jest doniesień, zarówno z badań eksperymentalnych, jak i klinicznych, że APM1 może być w przyszłości wykorzystywana jako wskaźnik ryzyka wieńcowego [13, 22].

Powszechnie przyjętą miarą otyłości jest BMI — stosunek masy ciała w kilogramach do wysokości w metrach podniesionej do kwadratu. Wartość BMI koreluje ściśle z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie u osób dorosłych. Nie oddaje natomiast rozmieszczenia tłuszczu tkankowego, a udowodniono, że gromadzenie tkanki tłuszczowej podskórnej w obrębie brzucha (tzw. otyłość wisceralna) jest szczególnie związana ze zwiększonym ryzykiem wieńcowym [18, 23–25]. Prosty sposóbem oceny otyłości brzusznej jest WHR. Wartość WHR powyżej 0,9 dla mężczyzn i powyżej 0,85 dla kobiet umożliwia rozpoznanie otyłości wisceralnej. Co więcej, wartość WHR powyżej 0,92 jest związana z 3-krotnym wzrostem ryzyka wieńcowego [24]. W wielu badaniach wykazano ujemną korelację APM1 z BMI [4, 6] oraz z WHR [6, 26]. Również w niniejszej pracy wykazano w grupie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca ujemną korelację pomiędzy stężeniem APM1 a BMI i WHR.

Stężenie APM1 koreluje również z parametrami gospodarki lipidowej. Ujemne korelacje stwierdzono pomiędzy tym białkiem a stężeniem cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, triglicerydów [27], wolnych kwasów tłuszczowych [28], a także apolipoprotein apoB i apoE [29]. W niniejszej pracy potwierdzono korelację APM1 z triglicerydami w populacji pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Potwierdza to liczne doniesienia, że APM1 jest adipocytokiną związaną z regulacją stężenia kwasów tłuszczowych, a przez to wpływa na poprawę insulinowrażliwości tkanek.

Wnioski

1. W niniejszej pracy stwierdzono, że osoby z ostrym incydem wieńcowym charakteryzują się niższym stężeniem APM1 niż populacja ze stabilną postacią choroby wieńcowej.
2. Stężenie APM1 wykazuje ścisły związek z innymi czynnikami ryzyka wieńcowego, takimi jak: BMI, otyłość brzuszna wyrażona wartością WHR, stężenie triglicerydów.

Streszczenie

Wstęp Adiponektyna (APM1) to białko produkowane przez adipocyty, biorące udział w patogenezie insulinooporności. W ostatnich latach udowodniono również rolę tego białka w patogenezie miażdżycy. Antymiażdżycowe właściwości APM1 są związane ze zmniejszeniem przez APM1 ilości białek adhezyjnych na komórkach śródbłonna. Adiponektyna powoduje również zwiększenie ilości tlenu azotu (NO) w śródbłonnku oraz hamuje przebudowę naczyń. Stężenie APM1 jest istotnie niższe u pacjentów z chorobą wieńcową niż u osób ze zdrowej populacji kontrolnej, niezależnie od wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). W niniejszym badaniu oceniano stężenie APM1 u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca — w stadium stabilnym oraz w ostrym zespole wieńcowym.

Materiał i metody Przebadano 35 pacjentów z chorobą niedokrwinną (śr. wiek $56,3 \pm 10,1$ roku, BMI $27,2 \pm 4,3$, WHR $0,95 \pm 0,07$). U każdego wykonano badanie angiograficzne potwierdzające ograniczenie przepływu wieńcowego. Wyłączono pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2, niewydolnością nerek i innymi chorobami przewlekłymi. U każdego pacjenta wykonano badania przedmiotowe i podmiotowe, badanie antropometryczne (BMI, WHR), pomiar zawartości tkanki tłuszczowej, EKG, lipidogram, enzymy zawałowe. Adiponektynę oznaczano metodą RIA (Linco Research). Na podstawie obrazu klinicznego, zapisu EKG i wartości enzymów badaną populację podzielono na grupy: 1 — z ostrym zespołem wieńcowym (20 osób) i 2 — ze stabilną postacią choroby wieńcowej (15 osób). Grupę kontrolną stanowiło 10 osób dobranych pod względem wieku i BMI, bez choroby niedokrwiennej serca.

Wyniki Obie grupy (1 i 2) były porównywalne pod względem wieku, BMI, WHR, procentu tkanki tłuszczowej oraz wartości parametrów gospodarki lipidowej. Stężenie APM1 było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym ($26,2 \pm 13,3$ vs. $34,9 \pm 10,5$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,05$). Obie badane grupy wykazywały istotnie niższe wartości APM1 niż populacja kontrolna. Badając populację osób z chorobą wieńcową, wykazano ujemne korelacje APM1 z BMI, WHR oraz triglicerydami.

Wnioski Pacjenci z zaostrzeniem choroby wieńcowej cechują się niższymi wartościami APM1 niż pacjenci ze stabilną postacią tej choroby. Adiponektyna wykazuje ścisły związek z innymi czynnikami ryzyka wieńcowego (BMI, WHR, triglicerydy).

słowa kluczowe: adiponektyna, choroba niedokrwinną serca, ryzyko wieńcowe, otyłość
Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 1, strony 31–36.

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Delporte M.L., Lambert M.J., Hermans M.P., Brichard S.M. Hyperadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002; 45: A223–A224.
10. 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.
11. 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.
12. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. i wsp. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 25863–25866.
13. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp. Novel modulator for endothelial adhesion molecules. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
14. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–1301.
15. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–1063.
16. Chen H., Montagnani M., Funahashi T., Shimomura I., Quon M.J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 45021–45026.
17. Matsuda M., Shimomura I., Sata M. i wsp. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37487–37491.
18. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696–2698.
19. Kim K.S., Owen W.L., Williams D., Adams-Campbell L.L. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann. Epidemiol.* 2000; 10: 424–431.
20. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–1737.
21. 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.
22. Shimabukuro M., Higa N., Asahi T. i wsp. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3236–3240.
23. Sowers J.R. Obesity and cardiovascular disease. *Clin. Chem.* 1998; 44: 1821–1825.
24. Lakka H.M., Lakka T.A., Tuomilehto J., Salonen J.T., Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 706–713.
25. McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 713–718.
26. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T. i wsp. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930–1935.
27. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. i wsp. 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.* 2002; 103: 137–142.
28. 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: 76–81.
29. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2764–2769.