

Adiponektin – nový adipocytární hormon se vztahem k obezitě a inzulinové rezistenci

J. Housová¹, D. Housa², M. Haluzík¹

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

² Ústav patologie 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Souhrn: Tuková tkáň je dnes považována za endokrinní orgán produkující řadu hormonů. Hormony tukové tkáně se mimo jiné významnou měrou podílejí na regulaci příjmu potravy, na ovlivnění rozvoje aterosklerózy a inzulinové rezistence. Adiponektin je jedním z nejkoumanějších adipocytárních hormonů objevených v posledních letech. Experimentální i klinická data svědčí pro možnost, že změny sérových koncentrací adiponektinu mohou být významným etiopatogenetickým faktorem v rozvoji inzulinové rezistence, diabetu a aterosklerózy. Cílem tohoto článku je podat přehled současných poznatků o regulaci produkce adiponektinu a jeho vztahu k výše uvedeným onemocněním. Diskutován bude i možný terapeutický potenciál tohoto hormonu v léčbě inzulinové rezistence či aterosklerózy.

Klíčová slova: adiponektin – diabetes mellitus – inzulinová rezistence

Adiponectin – the new adipocyte-derived hormone with relation to obesity and insulin resistance

Summary: It is generally accepted that adipose tissue is an endocrine organ producing number of hormones. These hormones play an important role in the food intake regulation and significantly affect the development of atherosclerosis and insulin resistance respectively. Adiponectin – a recently discovered adipocyte-derived hormone – is one of the most extensively studied adipocytokines. There is a growing number of both experimental and clinical evidence suggesting that adiponectin is an important ethiopathogenic factor in the development of insulin resistance, diabetes and atherosclerosis. The aim of this article is to review the current state of knowledge concerning the regulation of adiponectin production and its relationship to above mentioned diseases. The possible therapeutic potential of this hormone in the treatment of insulin resistance and/or atherosclerosis will be also discussed.

Key words: adiponectin – diabetes mellitus – insulin resistance

Úvod

Tuková tkáň byla až do počátku 90. let 20. století považována za tkáň se statickou a pasivní funkcí v organismu. Za její hlavní úlohu tak byla považována funkce při ukládání energetických zásob, účast na termoregulaci organismu a v neposlední řadě funkce mechanické ochrany organismu.

Tento pohled na tukovou tkáň se výrazně změnil na počátku a zejména pak v polovině 90. let 20. století, kdy byly vysloveny první hypotézy o aktivní účasti tukové tkáně v metabolických dějích prostřednictvím hormonálně aktivních působků. Uvažovalo se zejména o účasti tukové tkáně v procesech regulace příjmu

potravy. Rozsáhlý výzkum orientovaný na tuto problematiku byl nepochybně stimulován i faktem, že prevalence obezity ve vyspělých zemích neustále stoupá, a tím se zvyšují i náklady na léčbu komplikací této nemoci, tedy především diabetu a onemocnění kardiovaskulárního systému. Uvedený výzkum přinesl řadu významných objevů, které zásadním způsobem změnily náš pohled na funkci a význam tukové tkáně v lidském organismu.

Hormony produkované tukovou tkání

Prvním objeveným hormonem produkovaným adipocyty byl leptin [1,2]. Objev leptinu jednoznačně po-

tvrdil endokrinní funkci tukové tkáně a vedl k výraznému zvýšení zájmu o výzkum v této oblasti. Velmi brzy byly identifikovány další hormony produkované tukovou tkání. V současné době je známo, že v tukové tkáni je kromě leptinu produkován například adiponektin, rezistin, protein stimulující acylaci (ASP), inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1), agouti protein, angiotenzin, IGF-1, IGFBPs, TNF- α , interleukin 6, TGF- β , FGF a EGF. Řada z těchto hormonů má buď vztah k regulaci příjmu potravy – jako leptin, nebo má vliv na inzulinovou senzitivitu – adiponektin, leptin, rezistin, ASP, PAI-1, IGF-1, TNF- α , interleukin 6

a další. Jiné z adipocytárních hormonů ovlivňují děje vedoucí ke vzniku aterosklerózy – ASP, PAI-1, TNF- α , adiponektin [3,4,5]. U řady z uvedených hormonů není jejich funkce ještě zcela objasněná. Navíc nás nepochybně v nejbližší době čeká identifikace dalších, dosud neznámých adipocytárních hormonů.

Objev adiponektinu

Adiponektin byl poprvé identifikován v roce 1995 v tukové tkáni myši [6]. U lidí byl adiponektin v tukové tkáni popsán o rok později a byl nazván APM1 [7]. Kromě tukové tkáně byl adiponektin nalezen i v krevní plazmě [8]. Zajímavostí je, že tento hormon byl nezávisle na sobě objeven několika vědeckými skupinami a z tohoto důvodu byl pojmenován několika alternativními názvy – Acrp 30, AdipoQ, apM1, gelatin-binding protein 28. V současné době je však nejrozšířenější název adiponektin.

Jedná se o protein o hmotnosti 30 kDa, který je produkován převážně adipocyty v bílé tukové tkáni, podle některých experimentálních studií i v hnědé tukové tkáni (např. buněčná linie T37i) [9]. Gen pro adiponektin se nachází na lidském chromozomu 3q27.

Molekula adiponektinu je strukturálně podobná molekulě kolagenu VIII, kolagenu X a faktoru C1q – tento faktor je součástí krevního komplementového systému a spolupodílí se na obraně organismu. Dalším zajímavým zjištěním je podobnost struktury adiponektinu se strukturou TNF- α , což ukazuje na společný evoluční původ adiponektinu a cytokinů z rodiny TNF- α . V cirkulaci nacházíme adiponektin ve formě buď soliterní molekuly, ve formě oligomerů a v podobě krátkých, parciálních fragmentů. Výzkum oligomerů adiponektinu odhalil přítomnost trimetrických, hexamerických a tzv. vysokomolekulárních forem (HMW – high molecular weight) s rozdílným účinkem na aktivaci

NF- κ B, AMPK, produkci glukózy jaterními buňkami a negativním účinkem na apoptózu cévního endotelu [10,11,12,13]. Význam krátkých forem není ještě zcela objasněn, ale předpokládá se jejich možná biologická funkce. Lze si např. představit, že ztráta některé aktivační domény proteinu při zachovalé zbylé části molekuly bude působit na tkáň dominantně negativním účinkem [14]. Je možné, že různé tkáně vykazují i rozdílnou citlivost na tyto fragmenty, a ty se tak účastní na jemném doladění metabolického stavu.

Adiponektin, stejně jako jiné hormony tukové tkáně, působí přes specifické receptory. Struktura receptorů pro adiponektin byla objasněna zcela nedávno expresním klonováním [15]. Identifikovány byly 2 izoformy adiponektinových receptorů: AdipoR1 a R2. AdipoR1 je exprimován zejména v kosterním svalstvu, zatímco AdipoR2 je se vyskytuje hlavně v játrech. Oba typy adiponektinových receptorů obsahují, podobně jako receptory spřažené s G-proteiny, 7 transmembránových domén.

Regulace hladin adiponektinu

Adiponektin produkován adipocyty je postupně uvolňován do cirkulace. Hladina adiponektinu je ovlivněna mnoha faktory. Zásadním faktorem je obsah tuku v organismu. Hladiny adiponektinu jsou, na rozdíl od leptinu, zvýšeny u štíhlých a sníženy u obézních jedinců [16,17,18]. Koncentrace adiponektinu jsou snižovány působením glukokortikoidů, β -adrenergických agonistů a TNF- α . Adrenalektomie a podávání IGF-1 hladiny adiponektinu naopak zvyšuje [19,20]. Zajímavým, avšak dosud poněkud rozporuplným je vztah inzulinu k regulaci sérových koncentrací adiponektinu. Popsáno bylo zvýšení hladiny adiponektinu po krátké inzulinové stimulaci [21], zatímco delší expozice inzulinu vedla k poklesu hladin adiponektinu [19]. Zdá se tedy, že inzulin je důležitým

regulátorem adiponektinu. Nutno však podotknout, že většina poznatků pochází z pokusů *in vitro* a jejich závěry nelze jednoznačně extrapolovat na živé subjekty.

Plazmatické koncentrace adiponektinu jsou o několik řádů vyšší, než je tomu u jiných proteohormonů, např. u leptinu. Pohybují se mezi 0,5–30 μ g/ml. Plazmatická hladina adiponektinu je u žen signifikantně vyšší než u mužů. Weyer et al [22] popsali negativní korelaci mezi plazmatickou hladinou adiponektinu a body mass indexem. Zvýšené plazmatické koncentrace adiponektinu byly nalezeny u štíhlé populace a ještě vyšší plazmatická hladina u malnutričních pacientů. Delporte [23] popsal signifikantně vyšší hladinu adiponektinu u pacientek s mentální anorexií. Na našem pracovišti (Pařížková et al, nepublikovaná data) jsme porovnávali plazmatické hladiny adiponektinu u pacientek s restriktivní a purgativní formou mentální anorexie a u pacientek s mentální bulimií. Zjistili jsme významně vyšší hladinu adiponektinu u pacientek s restriktivním typem mentální anorexie ve srovnání s ostatními skupinami. Skupina pacientek s mentální bulimií měla naopak hladinu adiponektinu nižší než ostatní sledované skupiny.

V dalších pracích [24] byly porovnávány hladiny adiponektinu u nediabetické populace, u diabetiků bez přítomnosti ischemické choroby srdeční (ICHS) a s přítomností ICHS. Plazmatické hladiny adiponektinu byly signifikantně sníženy u diabetiků. U diabetiků s ICHS pak byl pokles hladin adiponektinu ještě výraznější.

Při studiu experimentálních modelů obezity byla zjištěna významně snížená exprese mRNA pro adiponektin [25], na rozdíl např. od exprese leptinu, jehož exprese je u obezity významně zvýšena. Zajímavým nálezem je zjištění, že ačkoliv je exprese mRNA pro adiponektin u experi-

mentálních modelů obezity snížena, jeho sérová hladina se nemusí u obézních a normálních zvířat vždy výrazně lišit [26]. Tento jev se dá vysvětlit větším množstvím tukové tkáně u obézních zvířat, která udržuje sérové koncentrace adiponektinu po určitou dobu v normálním rozmezí i přes relativně nižší produkci adiponektinu na jednotku tukové tkáně. Z hlediska klinické medicíny se nejzajímavější zdá být vztah adiponektinu ke vzniku a rozvoji aterosklerózy, respektive inzulinové rezistence.

Adiponektin a inzulinová senzitivita

Plazmatická hladina adiponektinu je u experimentálních modelů obezity ve velké většině případů snížena [25]. V naší studii [26] jsme zjistili, že sérové koncentrace adiponektinu u extrémně obézních leptin-deficitních *ob/ob* myši se ve věku 8 týdnů nelišily od koncentrací kontrolních myši. U starších *ob/ob* myši však již koncentrace adiponektinu sníženy byly.

Na základě poznatků o adiponektinu byla zvažována možnost vztahu tohoto hormonu ke vzniku a rozvoji inzulinové rezistence u diabetu 2. typu. Velká pozornost byla věnována studiu vlivu podávání rekombinantní molekuly adiponektinu, případně jeho jednotlivých domén (globulární část) u experimentálních zvířat. Podávání globulární oblasti adiponektinu vedlo k poklesu tělesné hmotnosti u myši vystavených dietě s vysokým obsahem tuků a sacharidů, přičemž byl u těchto zvířat zjištěn pokles plazmatických hladin glukózy, volných mastných kyselin a triglyceridů [27]. Podávání rekombinantního adiponektinu vedlo u normálních a diabetických experimentálních zvířat k poklesu sérových hladin glukózy bez toho, že by došlo ke zvýšené stimulaci sekrece inzulinu [21]. Je zde nutno také zmínit fakt, že záleží na původu rekombinantního adiponektinu používaného ve studiích, protože nativní adiponektin produkovaný savčími adi-

pocyty je posttranslačně modifikován a výsledkem je 8 různých izoform adiponektinu, z nichž 6 je glykozylováno v oblasti 4 lyzinových zbytků v kolagenní doméně adiponektinu. Proto je také savčí adiponektin účinnější než adiponektin produkovaný v bakteriích, popřípadě adiponektin, jehož lyzinové zbytky byly nahrazeny argininem [28].

Některé studie prokázaly zlepšení kompenzace lipoatrofického diabetu po podání fragmentů adiponektinu [21,25,27]. Ještě lepší výsledky však byly docíleny podáváním kombinace adiponektinu a leptinu (Colombo et al, nepublikovaná data). Jiné výzkumné skupiny [29] však účinnost substituce adiponektinu u myšího modelu těžkého kompletního lipoatrofického diabetu neprokázaly.

Ve studii Schererovy skupiny byly metodou euglykemického-hyperinzulinemického clampu měřeny změny inzulinové senzitivity po podání adiponektinu u normálních myši [30]. Bylo zjištěno, že podání adiponektinu vede in vivo k výraznému snížení endogenní produkce glukózy v játrech, zatímco inzulinová senzitivita ve svalové a tukové tkáni výrazněji ovlivněna nebyla.

Ke zjištění úlohy adiponektinu a jeho vztahu k inzulinové senzitivitě zásadním způsobem přispěly modely transgenních myši s úplným chyběním adiponektinu. První model vytvořený Maedou et al [31] vykazoval opožděnou clearance plazmatických volných mastných kyselin, spolu s nízkými hladinami mRNA pro fatty-acid transport protein ve svalstvu, vysokými hladinami mRNA pro TNF- α v tukové tkáni a vysokými plazmatickými hladinami TNF- α . Tyto myši měly sice při normální dietě inzulinovou senzitivitu srovnatelnou s kontrolní skupinou, avšak při dietě s vysokým podílem tuků se inzulinová rezistence výrazně zvýšila a byla podstatně více vyjádřena než u myši kontrolních. Substituce adiponektinu vedla u těchto transgen-

ních myši k úplné normalizaci fenotypu. Další transgenní myši model s úplným deficitem adiponektinu byl vytvořen Kadowakiho skupinou [32]. U tohoto modelu byla inzulinová senzitivita transgenních myši snížena již při normální dietě a krmení dietou s vysokým obsahem tuků vedlo k dalšímu zhoršení inzulinové rezistence ve srovnání s kontrolní skupinou.

Poslední model adiponektin-deficitní myši [33] měl oproti oběma předchozím výrazně rozdílný fenotyp. U tohoto modelu nebyly nalezeny žádné změny v inzulinové senzitivitě, a to ani při normální dietě ani při dietě s vysokým obsahem tuků. Navíc měly tyto transgenní myši zvýšenou beta-oxidaci mastných kyselin. Příčina uvedené diskrepance mezi posledním zmíněným modelem a modely ostatních skupin není zcela jasná. Je však možné, že v případě posledního modelu nebyl knockout adiponektinového genu dostatečný a cirkulující fragmenty adiponektinu alespoň zčásti nahradily chybějící biologické funkce jeho kompletní molekuly.

Dalším zajímavým poznatkem je, že hladina adiponektinu je ovlivněna stimulací receptorů pro PPAR- γ . Léčba agonisty receptorů pro PPAR- γ – thiazolidindiony – zvyšuje hladiny cirkulujícího adiponektinu jak u myších modelů obezity [34], tak u obézních pacientů s diabetes mellitus 2. typu [35]. Agonisté PPAR- α a metformin tento popisovaný účinek nemají. Zdá se proto, že inzulin-senzitizující efekt thiazolidindionů může být alespoň zčásti zprostředkovan zvýšením hladin adiponektinu.

Část klinických studií zkoumajících vztah adiponektinu a inzulinové senzitivity u lidských subjektů se zabývala vztahem podávání agonistů jaderných receptorů PPAR- γ – thiazolidindionů – na hladiny adiponektinu u diabetických i nediabetických subjektů s nálezem zvýšené hladiny adiponektinu po léčbě PPAR- γ agonisty [36], popřípadě snížené hladiny

v případě dominantně-negativně působící mutace receptoru pro PPAR- γ [34]. Jiné studie se zabývaly sledováním hladin adiponektinu u inzulinorezistentních a inzulinosenzitivních obézních žen v programu řízeného snižování hmotnosti, během něhož nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v hladinách adiponektinu mezi oběma skupinami po redukci hmotnosti, ačkoliv u obou sledovaných skupin došlo ke snížení hladin glykemie a dále došlo ke zlepšení inzulinové senzitivity [37]. Další skupina klinických studií u lidských dobrovolníků se zaměřila na výzkum hladin adiponektinu u různých etnických skupin se zvláštním zaměřením na indiánský kmen Pima. Tyto studie potvrdily úzký vztah mezi diabetem 2. typu, obezitou a sníženou sérovou hladinou adiponektinu [22,38]. Podávání adiponektinu při terapii inzulinorezistentního diabetu a jeho komplikací u lidí nebylo zatím ve veřejně přístupných databázích publikováno.

Adiponektin a ateroskleróza

První práce na téma vlivu adiponektinu na rozvoj aterosklerózy pocházela od Ouchiho et al [39], kteří sledovali vliv adiponektinu in vitro na akumulaci lipidů v lidských makrofázích. Zvýšená akumulace lipidů v makrofázích je jedním z důležitých pochodů při rozvoji aterosklerózy. V této studii bylo zjištěno, že přidání adiponektinu ke kultuře lidských makrofágů vede k potlačení exprese scavengerového receptoru typu A na povrchu sledovaných makrofágů a v důsledku toho ke snížení akumulace lipidů. Tímto mechanismem byla potlačena změna makrofágů v pěnové buňky; tento jev byl popsán imunohistochemicky. V jiné studii byl adiponektin podán u často používaného experimentálního modelu aterosklerózy – transgenní myši s deficitem apolipoproteinu E [40]. Po podání adiponektinu došlo k redukci počtu aterosklerotických lézí a snížení obsahu lipidů

v těchto lézích. Tento efekt byl doprovázen poklesem exprese A scavengerových receptorů a TNF- α .

Okamoto et al [41] popsali vliv nadměrné exprese kompletní molekuly adiponektinu na vznik a rozvoj aterosklerózy u apoE-deficientní myši. Zvýšená exprese adiponektinu vedla k redukci aterosklerotických lézí o 30 %. Příímý důkaz o významu adiponektinu při vzniku a rozvoji aterosklerózy byl podán v již výše zmíněné studii Kuboty et al [32], v níž měly adiponektin-deficitní myši výrazně akcentovanou proliferaci intimy v reakci na experimentální poškození ve srovnání s kontrolními zvířaty. Exogenní substituce adiponektinu pak tento jev zcela potlačila.

Závěr

Objev adiponektinu představuje další významný pokrok v poznávání funkce tukové tkáně v lidském organismu. Na základě současných poznatků se zdá, že by adiponektin mohl být dosud nejvýznamnějším pojítkem mezi obezitou a inzulinovou rezistencí, respektive aterosklerózou. Navíc, na rozdíl od většiny adipocytárních hormonů zvýšených při obezitě jsou hladiny adiponektinu u tohoto onemocnění naopak sníženy. Tento fakt činí adiponektin velmi atraktivním cílem pro klinické studie sledující vliv jeho substituce na uvedená onemocnění. Je možné, že podávání adiponektinu v klinické praxi významným způsobemlepší naše možnosti prevence a léčby aterosklerózy, respektive diabetes mellitus 2. typu.

Poděkování

Originální studie autorů uvedené v tomto článku byly podpořeny granty IGA MZ ČR č. 6663-3 a 7429-3.

Literatura

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425–432.

2. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269(5223): 543–546.
3. Hube F, Hauner H. The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res* 1999; 31(12): 626–631.
4. Juhan-Vague I, Renucci JF, Grimaux M et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2156–2161.
5. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307–312.
6. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270(45): 26746–26749.
7. Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221(2): 286–289.
8. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996; 120(4): 803–812.
9. Viengchareun S, Zennaro MC, Pascual-Le Tallec L et al. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002; 532(3): 345–350.
10. Pajvani UB, Du X, Combs TP et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278(11): 9073–9085.
11. Tsao TS, Murrey HE, Hug C et al. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002; 277(33): 29359–29362.
12. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2003; 278(50): 50810–50817.
13. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004; 94(4): 27–31.

14. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; 145(1): 367–383.
15. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423(6941): 762–769.
16. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105(24): 2893–2898.
17. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL et al. 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(5): 1126–1133.
18. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815–3819.
19. Fasshauer M, Klein J, Neumann S et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290(3): 1084–1089.
20. Makimura H, Mizuno TM, Bergen H et al. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(6): E1266–E1271.
21. Berg AH, Combs TP, Du X et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7(8): 947–953.
22. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930–1935.
23. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M et al. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002; 367(3): 677–685.
24. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6): 1595–1599.
25. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7(8): 941–946.
26. Haluzik M, Colombo C, Gavrilo O et al. Genetic background (C57BL/6J versus FVB/N) strongly influences the severity of diabetes and insulin resistance in ob/ob mice. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A328–A328.
27. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(4): 2005–2010.
28. Wang Y, Xu A, Knight C et al. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277(22): 19521–19529.
29. Colombo C, Cutson JJ, Yamauchi T et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. *Diabetes* 2002; 51(9): 2727–2733.
30. Combs TP, Berg AH, Obici S et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108(12): 1875–1881.
31. Maeda N, Shimomura I, Kishida K et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8(7): 731–737.
32. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277(29): 25863–25866.
33. Ma K, Cabrero A, Saha PK et al. Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J Biol Chem* 2002; 277(38): 34658–34661.
34. Combs TP, Wagner JA, Berger J et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143(3): 998–1007.
35. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50(9): 2094–2099.
36. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51(10): 2968–2974.
37. Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T et al. Plasma adiponectin concentrations do not increase in association with moderate weight loss in insulin-resistant, obese women. *Metabolism* 2004; 53(3): 280–283.
38. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD et al. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4652–4656.
39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103(8): 1057–1063.
40. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278(4): 2461–2468.
41. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106(22): 2767–2770.

MUDr. Jitka Housová

www.vfn.cz

e-mail: jitka.parizkova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 10. 2. 2004

Přijato po recenzi: 20. 4. 2004