

CHOROBY NACZYNIOWE

Marta Pyzik, Agnieszka Karp-Majewska

Received: 04.11.2008

Accepted: 12.11.2008

Published: 30.11.2008

Adiponektyna i leptyna a udar niedokrwienny mózgu

Adiponectin and leptin in ischemic stroke

II Katedra Chorób Układu Nerwowego UM w Łodzi

Adres do korespondencji: WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 042 689 53 61,

e-mail: marta_p_@poczta.onet.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Otyłość brzuszna staje się coraz istotniejszym problemem zdrowotnym, głównie ze względu na związaną z nią koincydencję rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Tkanka tłuszczowa jest nie tylko źródłem zapasów energii, ale również hormonalnie czynnym systemem. Substancje wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej to adipocytokiny, do których zaliczamy między innymi leptynę i adiponektynę. Pomimo iż tkanka tłuszczowa jest jedynym źródłem adiponektyny, paradoksalnie jej stężenie w otyłości ulega obniżeniu. Ponadto niższe stężenia wykazano u chorych z chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą typu II, nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, czyli w stanach prawdopodobnej insulinooporności. Adiponektyna bierze udział w procesach usprawniających metabolizm glukozy i lipidów oraz wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe, a więc i potencjalnie ochronne działanie wobec chorób sercowo-naczyniowych. Ze wzrostem zgromadzonej tkanki tłuszczowej pozytywnie koreluje poziom leptyny, hormonu uczestniczącego w regulacji poboru pożywienia i wykorzystania energii. Leptyna wykazuje wiele potencjalnie proaterogennych właściwości. Poprzez między innymi wpływ na ciśnienie krwi, układ fibrynolityczny, funkcje śródbłonna, agregację płytek, oporność na insulinę oraz aktywację układu sympatycznego może odgrywać istotną rolę w rozwoju niedokrwiennego udaru mózgu. Badania sugerują, że adiponektyna i leptyna mogą stanowić ogniwo łączące otyłość z chorobami naczyniowymi OUN. Wciąż jednak istnieje zbyt mało danych, by uznać oba hormony za niezależne markery wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu oraz potwierdzić ich rolę w jego patogenezie.

SŁOWA KLUCZOWE: adiponektyna, leptyna, udar niedokrwienny mózgu, otyłość brzuszna, miażdżycza

Summary

Abdominal obesity becomes very significant health's problem, especially because it is connected with pathogenesis of cardiovascular diseases. Adipose tissue is not only a store of excess energy but a hormonally active system too. The substances produced by adipose tissue are adipocytokines. Two of them are leptin and adiponectin. Adiponectin levels are inversely related to the adiposity degree, despite of adipose tissue is only source of it. Concentrations of adiponectin have been reported to be decreased in patients with coronary artery diseases, type II diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia patients in some insulin resistant states. It takes part in processes regulate glucose and lipid metabolism and it has anti-inflammatory and antiatherogenic properties. Adiponectin has a potential protective ability towards to cardiovascular diseases. Positive correlation with degree of adiposity has been reported for leptin – hormone involved in the regulation of food intake and energy expenditure. Leptin exerts many potentially atherogenic effects. It has been

reported to influence on arterial hypertension, endothelial dysfunction, platelet aggregation, insulin resistant and activation of sympathetic system. In this way it can play very important role in development of stroke. Recent studies suggest that adiponectin and leptin may play an important role in obesity-associated cerebrovascular diseases. There is still too little evidence to say that these two hormones are independent marks of ischemic stroke and confirm their role in stroke pathogenesis.

KEY WORDS: adiponectin, leptin, ischemic stroke, abdominal obesity, atherosclerosis

Otyłość brzuszna, definiowana przez Narodową Organizację Zdrowia jako podwyższony wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI > 30 kg/m²) oraz/lub zwiększony wskaźnik talia-biodra (WHR)⁽¹⁾, staje się coraz istotniejszym problemem zdrowotnym. Związana ze wzrostem masy ciała koincydencja rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w tym udaru niedokrwiennego mózgu, od pewnego czasu jest przedmiotem badań naukowych. Tkanka tłuszczowa bowiem to nie tylko źródło zapasów energii, ale również hormonalnie czynny system – rezerwuar hormonów odgrywających ważną rolę w funkcjonowaniu organizmu. Już w latach 50. postulowano istnienie sygnałów humoralnych, wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Odkrycie przez Zhanga leptyny w 1994 roku potwierdziło tę hipotezę⁽²⁾. Do rodziny adipocytokin, substancji białkowych i niebiałkowych o działaniu auto-, para- i endokrynnym, wydzielanych przez komórki tkanki tłuszczowej, zaliczamy dziś: leptynę, adiponektynę, inhibitor 1 aktywatora plazminogenu (PAI-1), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), adiposynę, interleukinę-6 (IL-6) oraz rezystynę. Przedmiotem poniższego opracowania będzie próba ustalenia roli adiponektyny i leptyny w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu.

ADIPONEKTYNA

Adiponektyna (GBP-28, apM1, AdipoQ, Acrp30) jest białkiem o wielkości 30 kDa. Jest kodowana przez gen *apM1*, położony na chromosomie 3., którego obecność wykryto tylko w tkance tłuszczowej. W swojej budowie wykazuje homologię z kolagenem typu VIII, X i składnikiem dopełniacza C1q. W osoczu osób zdrowych stężenie adiponektyny waha się w przedziale 5-30 μ g/ml, co stanowi około 0,01% białek. W krążeniu występuje jako pełnowartościowe 244-aminokwasowe białko fAd oraz jako fragment białkowy zawierający C-terminalną domenę gAd⁽³⁻⁸⁾. Cząsteczki adiponektyny mogą łączyć się ze sobą, tworząc formy trimeryczne – LMW (*low molecular weight*, wielkości około 180 kDa), heksameryczne – MMW (*medium molecular weight*), oraz multimeryczne – HMW (*high molecular weight*, wielkości około 360 kDa)⁽⁹⁾. Istnieje obecnie niewiele danych na temat funkcji ww. form. Między innymi Lara-Castro i wsp. dowodzą w swoich badaniach, że za efekty metaboliczne adiponektyny odpowiada głównie jej forma HMW⁽¹⁰⁾.

Adiponektyna oddziałuje na tkanki obwodowe za pośrednictwem receptorów, których obecność stwierdzono w tkance tłuszczowej, wątrobie, mięśniach szkieletowych oraz na powierzchni komórek błony śluzowej macicy. Dotychczas poznano dwa receptory: Adipo R1 – obecny głównie na powierzchni komórek mięśni szkieletowych i wykazujący silne powinowactwo do formy Gad, oraz Adipo R2 – obecny przede wszystkim na hepatocytach, z podobną siłą wiążący formy fAd i gAd⁽¹¹⁾.

Pomimo iż tkanka tłuszczowa jest jedynym źródłem adiponektyny, paradoksalnie jej stężenie nie wzrasta w otyłości, lecz ulega obniżeniu⁽¹²⁾. Ponadto niższe stężenia adiponektyny wykazano u chorych z chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą typu II, nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, w porównaniu z populacją osób zdrowych, dobranych pod względem płci, wieku i wskaźnika masy ciała. Przeprowadzone dotychczas badania potwierdzają udział adiponektyny w procesach usprawniających metabolizm glukozy czy lipidów oraz jej działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe. Podstawowym mechanizmem, na drodze którego adiponektyna zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny, jest zwiększenie oksydacji kwasów tłuszczowych oraz inhibicja produkcji glukozy w wątrobie. W piśmiennictwie istnieje wiele danych dowodzących ujemną korelację między wzrostem poziomu adiponektyny a spadkiem stężenia glukozy w surowicy krwi⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Działanie przeciwmiażdżycowe adiponektyny można rozpatrywać na dwóch płaszczyznach: pośredniej – poprzez wpływ tego hormonu na metabolizm lipidów (dodatnia korelacja z poziomem HDL, ujemna z proaterogenną frakcją LDL i VLDL)⁽¹⁶⁾, oraz bezpośredniej – poprzez wpływ na proces powstawania blaszki miażdżycowej w obrębie naczyń krwionośnych. Adiponektyna w pierwszym etapie tworzenia się miażdżycy, hamując TNF- α -zależną ekspresję adhezyn komórkowych (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*, ICAM-1 – *intracellular adhesion molecule-1*, E-selektyny – receptorów dla monocytów), uniemożliwia transformację makrofagów w komórki piankowate⁽¹⁷⁾. Ponadto działa hamująco na migrację i proliferację mięśniówki gładkiej ścian naczyń, stymulowanej przez czynniki wzrostu. Łącząc się z nimi, hamuje kinazę indukowaną przez te czynniki⁽¹⁸⁾. Matsuda i wsp. udowodnili, że u myszy pozbawionych genu adiponektyny istnieje dwa razy większa proliferacja śródbłonna naczyń, obserwowana po mechanicznym uszko-

dzeniu ściany naczynia. Suplementacja – za pomocą adenowirusa – brakującego genu zmniejszała u tych zwierząt stopień rozrostu śródbłonna w odpowiedzi na uszkodzenie⁽¹⁸⁾. Okamoto i wsp. zaobserwowali natomiast, że adiponektyna może również penetrować pod uszkodzony mechanicznie, na przykład poprzez balonikowanie, śródbłonek, działając w ten sposób protekcyjnie na ścianę naczynia⁽¹⁹⁾.

W badaniach z udziałem ludzi związku adiponektyny z procesem powstawania blaszki miażdżycowej poszukiwano w negatywnej korelacji stężenia tego hormonu z pogrubieniem kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej wspólnej (CIMT) oraz obecnością plak miażdżycowych. CIMT uważany jest za wczesne stadium miażdżycy, powstałe w odpowiedzi na nadciśnienie oraz zwiększoną infiltrację lipidów pod nabłonek naczynia. Iglseder i wsp. przebadali 1515 zdrowych ochotników w średnim wieku i stwierdzili wzrost obecności pogrubionego kompleksu *intima-media* wraz ze spadkiem stężenia adiponektyny⁽²⁰⁾. Podobne wnioski na podstawie swoich badań sformułowali Pilz i wsp., badając osoby otyłe⁽²¹⁾.

Miarą funkcjonalnego deficytu, jaki powoduje miażdżycę, jest tzw. zdolność elastyczna tętnicy szyjnej wspólnej (lub udowej), czyli wskaźnik podatności naczynia do rozciągania się pod wpływem ciśnienia krwi⁽²²⁾. Wykazano, że adiponektyna, tak jak klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy, negatywnie koreluje z *CCA-stiffness* u zdrowych pacjentów, czyli im niższy jej poziom, tym mniejsza elastyczność naczynia⁽²³⁾. Rozciągliwość naczynia jest oczywiście bezpośrednio zależna od zawartości budujących ją kolagenu i elastyny. Nie ma natomiast badań na temat wpływu adiponektyny na macierz kolagenową ściany naczyń. W piśmiennictwie istnieją doniesienia, że może ona zmniejszać fibrozę w wątrobie poprzez hamowanie TGF- β (*transforming growth factor- β*) i ekspresję genu dla czynnika wzrostu dla tkanki łącznej (Kamada i wsp.⁽²⁴⁾). TGF- β to potencjalny regulator macierzy pozakomórkowej. Jego ekspresja wzrasta podczas indukowanego nadciśnieniem remodelingu ścian naczyń. Jest bardzo prawdopodobne, że mechanizmy podobne do tych w wątrobie funkcjonują również w naczyniach krwionośnych.

Właściwości przeciwzapalne adiponektyny polegają na hamowaniu proliferacji leukocytów i ich zdolności fagocytarnych. Odbywa się to poprzez redukcję sekrecji TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) przez makrofagi. Ponadto zwiększa ona produkcję mediatorów przeciwzapalnych, takich jak IL10, IL-1RA przez monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne^(25,26).

Adiponektyna, hormon o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwmiażdżycowych, o potencjalnie protekcyjnych właściwościach w stosunku do ściany naczyń, wykazuje zmniejszoną ekspresję w stanach prawdopodobnej insulinooporności. Jej stężenie w porównaniu z populacją osób zdrowych jest niższe u osób otyłych, z chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą typu II, nad-

ciśnieniem tętniczym i dyslipidemią. W badaniach Chen i wsp. było ono znacząco niższe również u osób z udarem niedokrwiennym mózgu⁽²⁷⁾. Badacze stwierdzili, że stężenie tego hormonu wykazuje ujemną korelację ze znanymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takimi jak: nikotynizm, płeć męska, ciśnienie krwi, poziom glukozy na czczo, stężenie triglicerydów, oraz wskaźnikiem otyłości brzusznej – WHR (wskaźnik talia-biodra). Stamatis i wsp. zauważyli także, iż niższy poziom adiponektyny we krwi wiąże się z cięższym stanem neurologicznym pacjentów (wg skali NIHSS) oraz większymi rozmiarami udaru w badaniach obrazowych. Badacze podjęli również próbę powiązania wyjściowego poziomu adiponektyny z ryzykiem zgonu chorych po udarze podczas pięcioletniej obserwacji. Według ich obserwacji niższy poziom badanego hormonu, oznaczony podczas incydentu naczyniowego, wiązał się ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów, niezależnie od innych czynników ryzyka, takich jak wiek czy współistnienie chorób mięśnia sercowego⁽²⁸⁾.

LEPTYNA

Leptyna, od greckiego słowa *leptos* (szczupły), to 167-aminokwasowe białko, kodowane przez gen chromosomu 7. Jest produkowana głównie przez białą tkankę tłuszczową, w mniejszej części przez brązową. Efekt metaboliczny leptyny zależy od jej wpływu na centralny układ nerwowy oraz tkanki obwodowe. Po przekroczeniu bariery krew-mózg prawdopodobnie powoduje ona hamowanie uwalniania neuropeptydu Y (stymulatora apetytu) z podwzgórza. Doświadczenia na zwierzętach sugerują, że nie jest to jednak jedyna droga, a leptyna działa również poprzez takie substancje, jak GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), kortykoliberyna i melanina^(29,32). Na obwodzie receptory dla leptyny znajdują się m.in. na hepatocytach, adipocytach, komórkach szpiku, trzustce, komórkach mięśni gładkich nabłonka, płytkach krwi.

Wysoki poziom leptyny stanowi sygnał dla organizmu, że zgromadzone zostały wystarczające zapasy energii, niski – że organizm nadal ich potrzebuje. Zauważono, że poziom leptyny w surowicy oraz mRNA dla leptyny w adipocytach koreluje z ilością zgromadzonej tkanki tłuszczowej. Badania te były podstawą do sformułowania teorii tzw. „oporności na leptynę”^(33,34), według której otyłość może być efektem niewłaściwego oddziaływania hormonu sytości – leptyny, na receptory (defekt receptora, defekt odpowiedzi postreceptorowej, zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo).

Badania sugeruje, że wysoki poziom tego hormonu jest związany z rozwojem miażdżycy oraz jej powikłaniami. Leptyna posiada wiele potencjalnie proaterogennych efektów. Jednym z nich jest jej wpływ na komórki mięśni gładkich nabłonka naczyń krwionośnych. Powoduje ona migrację i proliferację ww. komórek, co jako pierwszy zaobserwowali w badaniach na aorcie szczurów Oda

i wsp.⁽³⁵⁾ Poza bezpośrednim działaniem na receptory komórek mięśniowych leptyna powoduje ich hipertrofię również pośrednio, m.in. poprzez wpływ na receptory angiotensyny oraz wzrost lokalnej produkcji cytokin, takich jak ET-1 (mitogen dla VC, endotelina-1)⁽³⁶⁻³⁸⁾ oraz TGF- β . TGF- β stymuluje wzrost VSMC oraz produkcję macierzy pozakomórkowej, powodując rozwój blaszki miażdżycowej. Z drugiej strony TGF- β (a pośrednio leptyna) hamuje lokalnie stan zapalny i promuje fibrozę, zwiększając stabilność blaszki miażdżycowej⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Kolejnym mediatorem proaterogennego działania leptyny jest lipaza lipoproteiny (LPL) wydzielana przez ludzkie makrofagi. Stymulując działanie LPL, promuje akumulację lipoprotein w przestrzeni podnabłonkowej^(42,43). Leptyna zwiększa również nagromadzenie estrów cholesterolu w macierzy komórkowej, która odbywa się zwłaszcza przy wysokim poziomie glukozy we krwi. Natomiast przy prawidłowym poziomie cukru leptyna chroni makrofagi przed nadmiernym gromadzeniem cholesterolu. Leptyna może również sprzyjać akumulacji cholesterolu pośrednio. Badania na zwierzętach dowodzą, że zwiększa ona aktywność receptora B1 wątroby, który usuwa frakcję HDL z krążenia⁽⁴⁴⁾. W ten sposób, zmniejszając stężenie HDL, upośledza usuwanie cholesterolu z tkanek obwodowych.

Sprzeczne wyniki badań dotyczą wpływu leptyny na funkcję płytek krwi. Część badań donosi, że przy stężeniu >30 ng/ml, czyli wartościach, jakie zazwyczaj występują u ludzi otyłych, leptyna zwiększa ADP-zależną aktywację i agregację płytek⁽⁴⁵⁾. Jednak część badaczy, badając płytki izolowane od ludzi otyłych i z prawidłową wagą, nie obserwowała takich efektów nawet przy stężeniach >500 ng/ml⁽⁴⁶⁾. Mimo to jednocześnie stwierdzono, że zdolność płytek do agregacji jest wyższa u osób otyłych, co może sugerować obecność innych czynników niż leptyna. Tę sprzeczność starali się wytłumaczyć Giandomenico i wsp., wykazując w swojej pracy, że leptyna zwiększa ADP-zależną agregację tylko u 40% badanych, tzw. *responders*⁽⁴⁷⁾. Natomiast osobnicy, których wyizolowane płytki były niewrażliwe na działanie leptyny (*no-responders*), charakteryzowali się niskim poziomem receptorów dla leptyny. Badania te sugerują, że leptyna może mieć znaczenie proaterogenne tylko w pewnej grupie pacjentów.

Niejasny pozostaje również wpływ leptyny na działanie komórek *endothelium* i jego odpowiedź na NO-zależną relaksację. Różni badacze analizujący to zagadnienie wysuwają sprzeczne wnioski. Naserem i wsp. dowodzą, że leptyna może zwiększać produkcję NO poprzez aktywację odpowiedniej syntazy, ale należy pamiętać, że wysokie wartości NO mogą w konsekwencji, poprzez indukcję stresu oksydacyjnego, być aterogenne^(48,49).

Ciccione i wsp., badając 120 zdrowych ochotników, wykazali istotną pozytywną korelację poziomu leptyny z występowaniem IMT (*intima-media thickness*) – wczesnym markera asymptomatycznej miażdżycy⁽⁵⁰⁾. IMT wykazy-

wało również dodatnią korelację m.in. z BMI oraz WC (*waist circumference*), sugerując, że wzrost masy tkanki tłuszczowej (a przez to leptyny) ma niekorzystny wpływ na rozwój miażdżycy. Jeszcze lepszym wskaźnikiem prognostycznym zagrożenia miażdżycą jest według Norata wskaźnik L:A (leptyna:adiponektyna), który razem z wiekiem i stężeniem glukozy jest niezależnym wskaźnikiem wystąpienia IMT⁽⁵¹⁾.

Leptyna zatem może być pomostem łączącym otyłość i rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Istnieje wiele doniesień na temat korelacji poziomu leptyny z występowaniem udaru niedokrwienego mózgu. Sierra-Johnson i wsp. w opublikowanych w 2007 roku wynikach swoich badań podkreślają istotny statystycznie związek wzrostu poziomu leptyny z wystąpieniem udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego, niezależny od współistnienia otyłości⁽⁵²⁾. O tym, że hiperleptynemia predysponuje do wystąpienia udaru, donoszą również Söderberg i wsp.⁽⁵³⁾, ale taką korelację dostrzegli oni tylko pośród mężczyzn. Według ich badań mężczyźni z wyższym poziomem leptyny zapadali na udar wcześniej niż mężczyźni z niższym poziomem tego hormonu. Przyczyna tej istotnej różnicy zależnej od płci nie jest do końca jasna. Być może jest nią nieznaną różnicą w transporcie substancji przez barierę krew-mózg lub zmniejszona u kobiet zdolność odpowiedzi na leptynę⁽⁵⁴⁾. Badanie Söderberga i wsp. ma dużą wartość przede wszystkim dlatego, że było badaniem prospektywnym, poziom hormonu oznaczano wyjściowo u pacjentów bez chorób OUN. Chorzy byli obserwowani średnio 4,9 roku, do wystąpienia udaru mózgu.

Udar mózgu niedokrwienny jest niezwykle ważnym problemem, między innymi ze względu na wysoką zapadalność oraz poważne skutki zdrowotne. Na świecie choroby naczyniowe OUN stanowią drugą co do częstości, po chorobach serca, przyczynę zgonów oraz najczęstszą przyczynę trwałej niesprawności u osób powyżej 40. r.ż. Wczesne wykrywanie czynników ryzyka chorób naczyniowych i wdrażanie profilaktyki pierwotnej prowadzi do spadku zachorowalności i śmiertelności z powodu udaru, poprawia jakość życia chorych, zmniejsza koszty społeczne związane z leczeniem następstw tych schorzeń. Celem badaczy i nadzieją klinicystów jest wciąż poszukiwanie nowych czułych markerów chorób naczyniowych, w tym mózgu, które mogłyby identyfikować pacjentów zagrożonych tymi chorobami. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji wpływu hormonów: adiponektyny i leptyny na proces powstawania miażdżycy, ich udziału w metabolizmie glukozy i lipidów, wpływu na układ fibrynolityczny i agregację płytek krwi można przypuszczać, że obie substancje odgrywają istotną rolę w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wciąż jednak mamy zbyt mało danych, by uznać adiponektynę i leptynę za niezależne markery wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. i wsp.: American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
2. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. i wsp.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
3. Hu E., Liang P., Spiegelman B.M.: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 10697-10703.
4. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. i wsp.: 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: 286-289.
5. Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura N.H. i wsp.: Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem.* 1996; 120: 803-812.
6. 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.
7. Spranger J., Möhlig M., Wegewitz U. i wsp.: Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004; 61: 738-746.
8. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. i wsp.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 26746-26749.
9. Schober F., Neumeier M., Weigert J. i wsp.: Low molecular weight adiponectin negatively correlates with the waist circumference and monocyte IL-6 release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 361: 968-973.
10. Lara-Castro C., Luo N., Wallace P. i wsp.: Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55: 249-259.
11. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. i wsp.: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S.: Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 147: 173-180.
16. Garvey W.T., Kwon S., Zheng D. i wsp.: Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003; 52: 453-462.
17. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
18. 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.
19. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. i wsp.: An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm. Metab. Res.* 2000; 32: 47-50.
20. Iglseider B., Mackevics V., Stadlmayer A. i wsp.: Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of sub-clinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR study. *Stroke* 2005; 36: 2577-2582.
21. Pilz S., Sargsyan K., Mangge H.: Hypoadiponectinemia as a risk factor for atherosclerosis? *Stroke* 2006; 37: 1642.
22. van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. i wsp.: Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-460.
23. Araki T., Emoto M., Yokoyama H. i wsp.: The association of plasma adiponectin level with carotid arterial stiffness. *Metabolism* 2006; 55: 587-592.
24. Kamada Y., Tamura S., Kiso S. i wsp.: Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003; 125: 1796-1807.
25. Davies M.J., Gordon J.L., Gearing A.J. i wsp.: The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J. Pathol.* 1993; 171: 223-229.
26. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. i wsp.: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-1732.
27. Chen M.P., Tsai J.C., Chung F.M. i wsp.: Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 821-826.
28. Efsthathiou S.P., Tsioulos D.I., Tsiakou A.G. i wsp.: Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1915-1919.
29. Turtton M.D., O'Shea D., Gunn I. i wsp.: A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
30. Arase K., York D.A., Shimizu H. i wsp.: Effects of corticotropin-releasing factor on food intake and brown adipose tissue thermogenesis in rats. *Am. J. Physiol.* 1988; 255: E255-E259.
31. Muglia L., Jacobson L., Dikkes P., Majzoub J.A.: Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need. *Nature* 1995; 373: 427-432.
32. Qu D., Ludwig D.S., Gammeltoft S. i wsp.: A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380: 243-247.
33. Caro J.F., Sinha M.K., Kolaczynski J.W. i wsp.: Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462.
34. Campfield L.A., Smith F.J., Burn P.: The OB protein (leptin) pathway – a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 619-632.
35. Oda A., Taniguchi T., Yokoyama M.: Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J. Med. Sci.* 2001; 47: 141-150.
36. Zeidan A., Purdham D.M., Rajapurohitam V. i wsp.: Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 315: 1075-1084.
37. Barton M., Carmona R., Ortmann J. i wsp.: Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 826-837.

38. Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R. i wsp.: Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells *in vitro*. *Circ. Res.* 2002; 90: 711-718.
39. Wolf G., Hamann A., Han D.C. i wsp.: Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999; 56: 860-872.
40. Porreca E., Di Febbo C., Vitacolonna E. i wsp.: Transforming growth factor- β levels in hypertensive patients: association with body mass index and leptin. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 759-765.
41. Ghosh J., Murphy M.O., Turner N. i wsp.: The role of transforming growth factor β in the vascular system. *Cardiovasc. Pathol.* 2005; 14: 28-36.
42. Maingrette F., Renier G.: Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidative stress and protein kinase C. *Diabetes* 2003; 52: 2121-2128.
43. O'Rourke L., Yeaman S.J., Shepherd P.R.: Insulin and leptin acutely regulate cholesterol ester metabolism in macrophages by novel signaling pathways. *Diabetes* 2001; 50: 955-961.
44. Li J., Thorne L.N., Punjabi N.M. i wsp.: Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ. Res.* 2005; 97: 698-706.
45. Nakata M., Yada T., Soejima N., Maruyama I.: Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426-429.
46. Ozata M., Avcu F., Durmus O. i wsp.: Leptin does not play a major role in platelet aggregation in obesity and leptin deficiency. *Obes. Res.* 2001; 9: 627-630.
47. Giandomenico G., Dellas C., Czekay R.P. i wsp.: The leptin receptor system of human platelets. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1042-1049.
48. Kimura K., Tsuda K., Baba A. i wsp.: Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 273: 745-749.
49. Naseem K.M.: The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26: 33-65.
50. Ciccone M., Vettor R., Pannaciuoli N. i wsp.: Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 805-810.
51. Norata G.D., Raselli S., Grigore L. i wsp.: Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke* 2007; 38: 2844-2846.
52. Sierra-Johnson J., Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F. i wsp.: Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 234-239.
53. Söderberg S., Stegmayr B., Stenlund H. i wsp.: Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 128-136.
54. Clegg D.J., Riedy C.A., Smith K.A. i wsp.: Differential sensitivity to central leptin and insulin in male and female rats. *Diabetes* 2003; 52: 682-687.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.

Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.

2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł.

Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.

Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.

3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).

Cena numeru archiwalnego – 25 zł.

4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.

Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.

5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.

Druk zamówienia znajduje się na stronie www.neurologia.com.pl