

Magdalena SZOPA  
Małgorzata MALCZEWSKA-MALEC  
Iwona WYBRĄŃSKA  
Beata KIEĆ-WILK

## Warianty genu adiponektyny jako czynniki ryzyka zespołu metabolicznego

### Variants of adiponectin gene as risk factors for the metabolic syndrome

Zakład Biochemii Klinicznej  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński, Kraków  
Kierownik:  
Prof. dr hab. *Aldona Dembińska-Kieć*

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

adiponektyna  
polimorfizm  
zespół metaboliczny

#### Additional key words:

adiponectin  
polymorphism  
metabolic syndrome

**Adiponektyna jest białkiem wydzielanym przez tkankę tłuszczową, którego poziom we krwi jest obniżony u osób otyłych. Aktualnie uważa się ją za marker insulinowrażliwości i ochrony przed związanymi z otyłością elementami zespołu metabolicznego. Gen adiponektyny charakteryzuje się wysoką polimorficznością. Wykazano związek dla części z jego wariantów z poziomem adiponektyny we krwi, jej funkcją, a także z fenotypami zespołu metabolicznego. Dotychczas uzyskane wyniki badań genetycznych różnią się zależnie od grupy etnicznej. W niniejszej pracy omówiony zostanie związek pomiędzy wariantami genu adiponektyny a otyłością i jej powikłaniami, w tym cukrzycą typu 2 i choroby niedokrwiennej serca. Dane pochodzące z dotychczas opublikowanych badań wskazują, że określenie genetycznych wariantów ryzyka umożliwi wyselekcjonowanie chorych bardziej narażonych na powikłania otyłości i wdrożenie postępowania prewencyjnego.**

**Adiponectin, a protein secreted by adipose tissue but present at low levels in obesity, is now widely recognized as a key determinant of insulin sensitivity and of protection against obesity-associated metabolic syndrome. The adiponectin gene is very polymorphic and several of its variants contribute to adiponectin level, function and are associated with metabolic syndrome phenotypes. The results differ ethnically. The association of identified variants with obesity and its consequences, type 2 diabetes and cardiovascular disease is reviewed. This data may enable patients at greater risk of the adverse effects of obesity to be identified and, as such, benefit from more targeted therapy and prevention.**

Adiponektyna została odkryta przez trzy niezależne grupy badawcze ponad 10 lat temu [59]. Jednakże, zanim nadano jej tę nazwę, substancja ta otrzymała też inne nazwy. W 1995 roku *Scherer* opisał ją jako ACRP30 (ang. *adipocyte complement related protein of 30 kDa*), czyli białko o masie 30kDa o strukturalnym podobieństwie do składnika komplementu C1q produkowanego przez adipocyty. Opisywana była również jako produkt dwóch niezależnie wyizolowanych cDNA: u gryzoni – *adipoQ* i z ludzkiej tkanki tłuszczowej – *APM1* (ang. *Adipose most abundant gene transcript*), których produkt stwierdzony we krwi nazwano *GBP28* (ang. *gelatin binding protein 28*) [20,37,45].

W 1999 roku białko to uzyskało nazwę adiponektyna, w tym też roku scharakteryzowano jej gen i opisano jego lokalizację [49, 57]. W 2004 roku gen adiponektyny uzyskał formalną nazwę *ACDC* (ang. *Adipocyte C1q and collagen-domain-containing - OMIM 605441*). Aktualnie obowiązującą nazwą, zgodnie z wytycznymi HUGO (ang. *Human Genome Organisation*) jest *ADIPOQ*.

Adiponektyna uwalniana jest do krwi, gdzie stanowi 0,01% całkowitego białka osocza. Monomer adiponektyny składa się z 244 aminokwasów, które tworzą 4 domeny.

Na N-końcu znajduje się sekwencja sygnałowa, następnie region zmienny, dalej domena kolagenowa i na C-końcu domena globularna. Międzyzłazeczkowe interakcje domen globularnych powodują powstanie homotrimerów, które mogą asocjować poprzez domeny kolagenowe i tworzą 180kDa heksamery LMW (ang. *Low Molecular Weight*) oraz formy o większej polimeryczności: MMW (ang. *Middle Molecular Weight*) i HMW (ang. *High Molecular Weight*) (rycina 1).

Adiponektyna należy do adipokin (np. leptyna, wisfatyna, resystyna), czyli substancji uwalnianych przez tkankę tłuszczową i pełniących istotną rolę w insulinowrażliwości. Co istotne, i co odróżnia adiponektynę np. od leptyny, jej poziom spada wraz z postępem otyłości [1,68,79]. Jak udowodniono hipoadiponektynemia jest obecna u osób z rozpoznaniem zespołem metabolicznym: współwystępuje z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz stanami związanymi z insulinopornością [68,79].

W przeprowadzonych w 2000 roku dwóch niezależnych badaniach wykazano sprzężenie (ang. *linkage*) pomiędzy *locus* adiponektyny 3q27 i cukrzycą typu 2 [76] oraz innymi składowymi zespołu metabolicznego, takimi jak: BMI, obwód pasa, insuli-

Adres do korespondencji:  
Prof. dr hab. *Aldona Dembińska-Kieć*  
Zakład Biochemii Klinicznej UJ CM  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15A  
e-mail: [mbkiec@cyf-kr.edu.pl](mailto:mbkiec@cyf-kr.edu.pl)

nemia [29]. To odkrycie zapoczątkowało intensywne badania nad określeniem funkcji adiponektyny [10,26,82]. Początkowo były to badania na zwierzęcych modelach otyłości, insulinooporności i cukrzycy typu 2. Wykazano w nich, że adiponektyna zwiększa insulinooporność poprzez swoje działanie w mięśniach i w wątrobie [10,26,82]. Następnie w badaniach genetycznych wykazano, że zróżnicowanie genu adiponektyny nie tylko wykazuje związek z poziomem adiponektyny, ale także insulinoopornością i innymi składowymi zespołu metabolicznego. Badania zarówno z genetyki jak i fizjologii gryzoni oraz genomiki (w tym głównie badania nad myszami z nadekspresją lub brakiem genu adiponektyny) dostarczyły dowodów na poparcie tezy, że adiponektyna jest nie tylko markerem, ale też ważnym molekularnym determinantem insulinooporności [74].

### Charakterystyka genu adiponektyny

Gen adiponektyny zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 3, w obrębie prążka 3q27. Gen ten składa się z 3 egzonów, obejmujących 17 kilopar zasad (kb) [65]. Egzon 1 i 2 stanowi odpowiednio 76 i 222 bp. Egzony te rozdziela duży intron 1 o wielkości 10,3 kb. Egzon 3 to prawie 4,28 kb. Transkrypcja rozpoczyna się w egzonie 2 i kończy w egzonie 3 [65]. Schemat struktury genu adiponektyny przedstawiono na rycinie 2.

W regionie promotorowym genu znaleziono sekwencje, tzw. elementy odpowiedzi (ang. *response elements*), rozpoznawane przez receptory jądrowe/czynniki transkrypcyjne: receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów PPAR (ang. *Peroxisome Proliferators Activated Receptor*), białko wiążące element regulujący sterole SREBP (ang. *Sterol Regulator Element Binding Protein*) i receptor glukokortykosteroidów - GR [61,65]. Dzięki tym sekwencjom ekspresja genu może zmieniać się odpowiednio do stanu energetycznego organizmu i zasobów lipidowych tkanki tłuszczowej. W regionie promotorowym nie ma typowego TATA box, jest natomiast CCAAT box i kilka prawdopodobnych innych miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych w obrębie 2kb egzonu 1 [24,64].

Opisano kilka polimorfizmów, dla których również w kombinacji haplotypowej wykazano, że mają związek z poziomem adiponektyny, otyłością, cechami insulinooporności cukrzycy typu drugiego wśród osób rasy kaukaskiej jak i wśród Japończyków. Najczęściej badane były polimorfizmy w promotorze genu: -11391G>A i -11377C>G oraz +276G>T (2 intron) i +45T>G (2 egzon). W badaniach tych często uzyskiwano przeciwstawne wyniki zarówno jeśli chodzi o zróżnicowanie w *locus*, jak i jego wpływ na fenotypy metaboliczne oraz dobór polimorfizmu odpowiedzialnego za poszczególne efekty metaboliczne. Wy tłumaczeniem tych rozbieżności wyników w dużym stopniu są różnice w sposobie zaprojektowania badań, w tym zwłaszcza liczebności grup badanych: część z nich wykonana była na małej grupie. Istotny jest również wpływ czynników środowiskowych na badane populacje o zróżnicowanym podłożu genetycz-

nym. Niezwykle pomocną w interpretacji dotychczasowych badań jest przeprowadzona w 2007 roku metaanaliza badań nad polimorfizmami adiponektyny i ich wpływie na wznaczniki zespołu metabolicznego [42].

### Warianty genu ADIPOQ a poziom adiponektyny

Szacuje się, że 30-70% zmienności poziomu adiponektyny we krwi jest uwarunkowana genetycznie [4,5,15,35,41,51,72,77]. W badaniu przeprowadzonym wśród 1700 osób rasy kaukaskiej wykazano, że polimorfizmy genu adiponektyny determinowały poziom adiponektyny we krwi [17].

W przeprowadzonej metaanalizie obejmującej 2000 osób dla każdego z wariantów polimorfizmów -11391G>A, +276G>T i +45T>G wykonano analizę wieloczynnikową z uwzględnieniem stężenia adiponektyny [42]. Istotny statystycznie związek stwierdzono dla polimorfizmów -11391G>A i +276G>T. Wykazano, że polimorfizmy te nie są w nierównowadze sprzężeń (wg twórców metaanalizy w nierównowadze sprzężeń są polimorfizmy +276G>T i +45T>G). Polimorfizm -11391G>A był związany z poziomem adiponektyny w modelu dominującym: nosiciele allelu A (GA+AA) charakteryzowali się wyższym poziomem adiponektyny w porównaniu z homozygotami GG [42].

Autorzy metaanalizy podkreślają konieczność interpretacji tych wyników z pewną rezerwą, ze względu na obecny tzw. publication bias, czyli preferencyjne niepublikowanie badań, które nie wykazały spodziewanych efektów. Należy jednak podkreślić zgodność tych wyników z opublikowanymi niedawno badaniami *in vitro*, w których wykazano, że allel A zwiększa aktywność promotora najprawdopodobniej poprzez przemianowanie niezidentyfikowanego jeszcze czynnika transkrypcyjnego o właściwościach hamujących ekspresję genu [3].

W cytowanej metaanalizie nie stwierdzono tak jednoznacznego obrazu zależności pomiędzy poziomem adiponektyny a zmiennością alleliczną dla polimorfizmu +276G>T [42]. Wykazano jedynie, że poziom adiponektyny progresywnie wzrasta od homozygot GG poprzez hetero do homozygot TT, ale nie osiągnięto wartości statystycznie istotnych. Autorzy metaanalizy podkreślają duże rozbieżności w badaniach porównujących homozygoty TT z GG polimorfizmu +276G>T. Ich przyczyn (obserwowane również dla polimorfizmu +45T>G) upatruje się w dużej zmienności poziomu adiponektyny pomiędzy badaniami, która wynikać może z kryteriów kwalifikacji jak i użyciu różnych zestawów odczynników do oznaczania adiponektyny. W oparciu o doświadczenia *in vitro* nad polimorfizmem +276G>T, [3] sugeruje się, że polimorfizm ten nie jest odpowiedzialny *per se* za wpływ na ekspresję adiponektyny. Polimorfizm ten może być mianowicie markerem, pozostającym w nierównowadze sprzężeń z innym, nieopisanym jeszcze funkcjonalnym wariantem. Wykazano, że polimorfizm +276G>T pozostaje w nierównowadze sprzężeń ( $r^2 > 0,5$ ) z polimorfizmami zlokalizowanymi w regionie 3'UTR genu adiponektyny. Jest to rejon pełniący istotną rolę w kontroli ekspresji genów poprzez wiązanie białek, które regu-

lują obróbkę, translację i degradację mRNA [6]. W tym rejonie, w pozycji -2019 genu adiponektyny, zlokalizowano polimorfizmy typu delecja/insercja, które wydają się odgrywać rolę funkcjonalną. Większość sprzężeń (ang. *linkage*) – wykazywanych w genetycznych badaniach rodzin, w których analizowano związek pomiędzy genem adiponektyny a poziomem adiponektyny we krwi – wiązana jest z tym wariantem [51]. Sugeruje się konieczność wykonania badań z wykorzystaniem komórek transfekowanych, analizujących różne alleliczne w stabilności mRNA, by w ten sposób określić rolę polimorfizmów w 3'UTR w modulacji poziomu adiponektyny.

Oprócz często występujących polimorfizmów wykazano również związek z poziomem adiponektyny dla kilku rzadko występujących mutacji, w tym G84R, G90S, I164T i R112C [48,72]. Substytucje R112C i I164T wydają się zaburzać powstawanie trimerów adiponektyny, które mogą z kolei zaburzać uwalnianie adiponektyny z adipocytów [78]. W badaniach nad mutacją Y111H przeprowadzonych wśród 187 osób w populacji polskiej wykazano związek z poziomem adiponektyny, bez związku z cukrzycą typu 2 [31]. Mutacje G84R i G90S zaburzają tworzenie HMW, co wydaje się być kluczowe dla działania adiponektyny. Wyniki te wymagają jednak przeprowadzenia badań funkcjonalnych w transfekowanych komórkach (w tym adipocytach) [78].

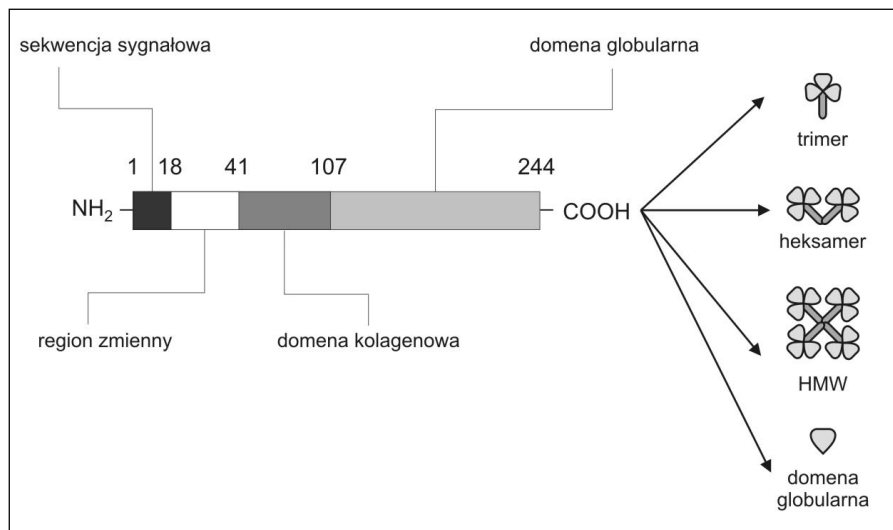
Pomimo, że wyniki wielu pojedynczych badań – jak i metaanaliza – wskazują na rolę zmienności allelicznej genu adiponektyny w sekrecji tego białka, należy podkreślić, że locus 3q27 wyjaśnia tylko niewielki procent (2-8%) zróżnicowania poziomu adiponektyny we krwi [15,17,41,51,72,77].

Ze względu na to, że 30-70% zmienności poziomu adiponektyny we krwi przypisuje się tłu genetycznemu postawiono hipotezę, że inne loci odgrywają ważniejszą rolę [15]. Obecność dodatkowych modulatorów genetycznych popiera wykazanie sprzężenia (ang. *linkage*) z poziomem adiponektyny w lokalizacji innej niż 3q27 [4,9,17,36,41]. Przykładowo dla regionu 14q13 wykryto sprzężenie w dwóch niezależnych badaniach [5,41]. Co ważne, stwierdzono, iż sprzężenie w tej lokalizacji nie jest związane z wartością BMI [15,36,41]. Jak wskazują bowiem badania przeprowadzone wśród Chińczyków sprzężenie w chromosomie 15 obniża się znacząco po uwzględnieniu BMI, co implikuje stwierdzenie, iż gen w tym locus może wpływać na poziom adiponektyny pośrednio poprzez wpływ na masę ciała (tkankę tłuszczową) [4].

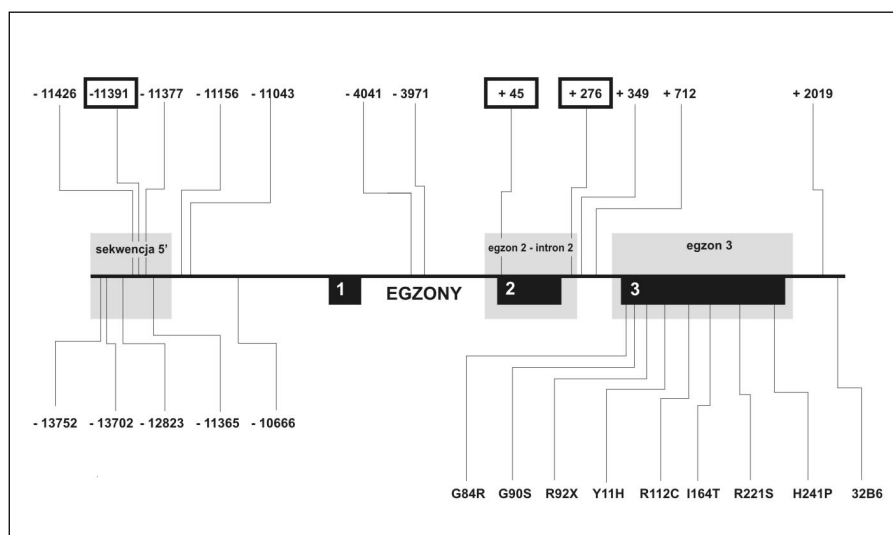
Uważa się, że do genów wywierających wpływ na poziom adiponektyny zaliczyć należy analizowane w wielu pracach modulatory insulinooporności, takie jak m.in. PPAR gamma, TNFalfa. Wyniki badań przeprowadzonych dotychczas w różnych populacjach charakteryzuje jednak duża rozbieżność odnośnie czynników regulacyjnych poziomu adiponektyny we krwi [13,40,44, 67].

### Warianty genu ADIPOQ a BMI, insulinooporność i cukrzyca typu 2

Obniżenie poziomu adiponektyny związane jest ze wzrostem masy ciała, insuli-



**Rycina 1**  
Budowa i domeny adiponektyny. Zmodyfikowane na podstawie [27].  
Structure and domains of adiponectin Modified according to [27].



**Rycina 2**  
Struktura ludzkiego genu adiponektyny i dystrybucja częstych polimorfizmów oraz rzadkich mutacji opisana w badaniach typu association. Zmodyfikowane wg [75].  
Structure of human adiponectin gene and the distribution of frequent polymorphisms and rare mutations. Modified according to [75].

noopornością i zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2, co wykazano w badaniach przekrojowych, jak i prospektywnych [19,35, 62,79]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano ponadto, że podanie adiponektyny niezależnie zwiększa insulinowrażliwość [38]. Zasugerowano zatem, że polimorfizmy związane z poziomem adiponektyny wykazują również związek z wyrównaniem metabolicznym. Weryfikacja tej hipotezy w przeprowadzonych badaniach nie dała jednoznacznych dowodów.

W badaniu obejmującym ponad 2000 osób wykazano związek pomiędzy haplotypem GG utworzonym przez polimorfizmy -11391G>A i -11377C>G i występowaniem cukrzycy typu drugiego [72, 73]. W odniesieniu do polimorfizmu 11377C>G uzyskano podobny wynik w badaniu przeprowadzonym w Japonii i Szwecji [14,52], nie potwierdzono go jednak w innych badaniach [Gibson 2004, Vozarova de Courten]. Związek z poziomem adiponektyny opisano tak-

że dla polimorfizmów +276, +45, +712, +3639, +4545, które były w silnej nierównowadze sprzężeń - LD, jak również dla rzadszych wariantów; G84R, G90S, I164T i R112C. W badaniach przekrojowych, w populacjach o różnym pochodzeniu wykazano związek dla wymienionych polimorfizmów z BMI, insulinopornością oraz ryzykiem cukrzycy typu 2 [8,13,16,21,25,34,46, 63,71]. Ponadto, dla niektórych wariantów, w badaniach prospektywnych udowodniono, że wpływają na przybór masy ciała, ryzyko cukrzycy typu 2 [11,60,69,84]. Należy jednak podkreślić, że wyniki tych badań były bardzo niejednorodne, często sprzeczne. Przykładowe dane zebrano w tabeli I i tabeli II.

W przeprowadzonej metaanalizie wykazano, że jedynie polimorfizm 276G>T wykazuje związek z insulinopornością określaną za pomocą HOMA-IR. Nosiciele genotypu GG w porównaniu do TG i TT tego polimorfizmu charakteryzowali się wyższą

insulinowrażliwością [42]. W metaanalizie nie stwierdzono jednak żadnego wpływu polimorfizmów genu adiponektyny na ryzyko cukrzycy typu 2, jak i wartości BMI. Dane te należy rozpatrywać z ostrożnością ze względu na wspomniane już zróżnicowanie w projektowaniu badań. Przykładowo, w niedawno opublikowanych wynikach badań prospektywnych przedstawiono związek polimorfizmu +45T>G z przyrostem masy ciała, a polimorfizmów -11391G>A i -11377C>G i +45T>G z rozwojem cukrzycy typu 2 [60,84]. Przyczyn różnic w wynikach należy upatrywać w różnej ekspozycji badanych populacji na czynniki środowiskowe, co może być krytyczne dla ujawnienia się uwarunkowań genetycznych, jak i oddziaływaniem gen-gen różnych w różnych populacjach.

### Warianty w genie ADIPOQ a choroba niedokrwienna serca

Adiponektyna, obok działania insulinouważliwiającego, ma udowodnione działanie przeciwmiażdżycowe m.in. poprzez zahamowanie adhezji monocytów do endotelium oraz zahamowanie proliferacji mięśniówki gładkiej i tworzenia komórek piankowatych [26,32,39]. Jak wykazano w badaniach na mysim modelu miażdżycy, adiponektyna jest odpowiedzialna za 30% zmniejszenie formowania blaszek miażdżycowych [50,81]. W zgodności z wynikami przeprowadzonymi na modelach komórkowych i zwierzęcych w badaniach wśród ludzi wykazano, że niezależnie od innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czy stanu zapalnego, w grupie mężczyzn u których poziom adiponektyny we krwi mieścił się w najwyższym kwartylu znacznie rzadziej występowały incydenty sercowo-naczyniowe w porównaniu z mężczyznami z poziomem adiponektyny w najniższym kwartylu [23,58].

Badań nad związkiem pomiędzy polimorfizmami adiponektyny a ryzykiem sercowo-naczyniowym nie ma tak wiele jak nad zaburzeniami metabolicznymi. Większość z nich wykonano wśród chorych z cukrzycą typu 2. Jedną z badanych populacji pochodziła ze Szwajcarii i Francji i składała się ze 162 chorych z ChNS i 315 osób stanowiących kontrolę [33]. Wykazano, że allel G polimorfizmu +45T>G występował częściej wśród grupy chorych na ChNS. Kolejne badanie przeprowadzono na południu Włoch wśród 142 osób z ChNS i 134-osobowej grupie kontrolnej [2]. Dwa pozostałe badania opierały się na genetycznej bazie danych w ramach programu *Nurses Health Study* (989 kobiet) i *Health Professional Follow-up Study* (879 mężczyzn) przeprowadzonych w USA [55,56].

W populacji francusko-szwajcarskiej polimorfizm +45T>G okazał się być znaczącym predykatorem ChNS (OR=1,9 i 95% CI 1.2-2.9) [33]. Ten efekt nie został potwierdzony w innych populacjach, w których wykazano natomiast znaczący związek dla polimorfizmu +276G>T [2,55,56]. Po uwzględnieniu tych czterech badań w metaanalizie (827 chorych z ChNS i 1887 osób grupy kontrolnej) wykazano, że homozygoty TT polimorfizmu +276G>T miały o połowę mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe w

Tabela I

**Związek (ang. association) pomiędzy genetycznymi wariantami w AdipoQ a poziomem adiponektyny, insulinowrażliwością, cukrzycą typu 2 w wybranych populacjach. Zmodyfikowane wg [137].**

Association between AdipoQ gene variants and adiponectin level. Insulin sensitivity, type 2 diabetes mellitus in selected populations. Modified according to [137].

fenotyp	Sekwencja 5'	Egzon2-intron-2	Egzon 3
Poziom adiponektyny	-Francuzi (rasa kaukaska) [72,74]; -Niemcy (rasa kaukaska) [17]; -Duńczycy (rasa kaukaska) [66]; -Indianie Pima [77]; -Biali Amerykanie [80]; -Amerykanie poch. afrykańskiego [80]	-Biali Amerykanie [80]; -Amerykanie poch. afrykańskiego [80]; -Niemcy (rasa kaukaska) [17]; -Japończycy [16]	-Francuzi (rasa kaukaska) [72,73]; -Niemcy (rasa kaukaska) [17]; -Japończycy [30]
Insulinowrażliwość i cechy zespołu metabolicznego	-Francuzi (rasa kaukaska) [72,73]; -Niemcy (rasa kaukaska) [17]; -Włosi (rasa kaukaska) [130]	-Japończycy [16]; -Włosi (rasa kaukaska) [130]; -Niemcy (rasa kaukaska) [17]	-Niemcy (rasa kaukaska) [17]; -Francuzi (rasa kaukaska) [73]; -Japończycy [74]
Cukrzyca typu 2	-Francuzi (rasa kaukaska) [72,73]; -Japończycy [Populaire]	-Japończycy [16]; -Finowie (rasa kaukaska) [84]	-Japończycy [30]; -Francuzi (rasa kaukaska) [72,73]

Tabela II

**Związek (ang. association) pomiędzy genetycznymi wariantami w AdipoQ a, masą tłuszczową, nadwagą i otyłością w wybranych populacjach. Zmodyfikowane wg [75].**

Association between AdipoQ gene variants and adiponectin adipose tissue mass, overweight and obesity in selected populations. Modified according to [75].

fenotyp	Sekwencja 5'	Egzon2-intron-2
BMI, masa tłuszczowa	-Szwedzi (rasa kaukaska) [74]	-Hiszpanie [64] -Włosi (rasa kaukaska) [40] -Francuzi (rasa kaukaska) [11] -Japończycy [46] -Niemcy (rasa kaukaska) [63] -Kanadyjczycy pochodzenia afrykańskiego [71] -Szwedzi (rasa kaukaska) [70]
Nadwaga, otyłość	-Francuzi (rasa kaukaska) [12]	-Tajwańczycy [83] -Francuzi (rasa kaukaska) [3]

porównaniu do nosicieli allelu G (OR=0,55, 95%CI 0,4-0,8) [42]. Autorzy metaanalizy wskazują na konieczność potwierdzenia tych spostrzeżeń w innych populacjach.

W nieuwzględnionym w metaanalizie badaniu, przeprowadzonym również w populacji włoskiej, w której jedynie 20% osób chorowało na cukrzycę typu 2 – wykazano znamienny wzrost ryzyka zachorowania na ChNS dla nosicieli allelu T polimorfizmu +276G>T [7]. W badaniu przeprowadzonym w Austrii wśród 402 mężczyzn, którym wykonano angiografię wykazano, że polimorfizm -11377C>G ma wartość predykcyjną w incydentach sercowo-naczyniowych (związany jest też z poziomem adiponektyny i zaawansowaniem miażdżycy) [18]. W cytowanej metaanalizie – nie udało się autorom określić haplotypu ryzyka ChNS [42], co może implikować stwierdzenie, że adiponektyna nie jest głównym predykatorem CHNS.

#### Warianty w genie ADIPOQ a czynniki środowiskowe (dieta, wysiłek fizyczny)

Jak powszechnie wiadomo, znamienny wpływ na rozwój cech zespołu metabolicznego ma wpływ czynników środowiskowych, w tym rodzaj stosowanej diety i aktywność fizyczna. Coraz częściej w badaniach genetycznych przeprowadza się próby interwencyjne, które mają na celu określić warianty genów odpowiedzialnych za rozwój otyłości, miażdżycy, czy cukrzycy typu 2.

Do tej pory opublikowano cztery prace z zakresu nutrigenomiki, w których wzięto pod uwagę polimorfizmy adiponektyny. W jednej z nich uwzględniono polimorfizmy +276G>T i +45T>G. Badanie przeprowadzono wśród 57 zdrowych osób z nadwagą.

Po interwencji dietetycznej, która trwała

8 tygodni, wykazano spadek poziomu adiponektyny, w grupie osób z suplementowanym kwasem alfa-linolenowym. Największy spadek obserwowano wśród nosicieli allelu T polimorfizmu +276G>T – nie osiągnięto jednak istotności statystycznej. Nie zaobserwowano również żadnych istotnych zmian w poziomie na czczo insuliny, glukozy i wskaźnika HOMA-IR [47].

W dużym epidemiologicznym badaniu przeprowadzonym w Indiach wykazano, że polimorfizm -10211T>G w genie adiponektyny ma związek z insulinopornością i cukrzycą, szczególnie wśród osób spożywających dietę o wyższym indeksie glikemicznym. Osoby te charakteryzowały się też niższym poziomem adiponektyny [43]. W badaniu, w ramach konsorcjum NUGENOB – analizującym epidemiologicznie interakcje pomiędzy genomem a składnikami diety przebadano 42 polimorfizmy 26 genów kandydatów otyłości – u 549 otyłych kobiet. Wykazano m.in., że polimorfizm -11377C>G w genie adiponektyny determinuje procent energii uzyskiwanej ze składnika tłuszczowego w diecie [43].

Ciekawym badaniem, przeprowadzonym u 110 mężczyzn niechorujących na cukrzycę, była ocena związku pomiędzy poziomem adiponektyny i wybranymi wyznacznikami zespołu metabolicznego po doustnym teście obciążenia glukozą i po doustnym teście tolerancji lipidów. W badaniu tym wykazano spadek poziomu adiponektyny w obu testach, jak również lepszą korelację pomiędzy wyznacznikami zespołu metabolicznego (w tym szczególnie z poziomem triglicerydów) i poziomem adiponektyny mierzonym w trakcie testu tolerancji lipidów w porównaniu z wartością na czczo. W badaniu tym jedynym badaniem polimorfizmem adiponektyny był –

11388G>A, dla którego nie wykazano żadnych znamiennych różnic [54].

W kilku pracach określano związek pomiędzy poziomem adiponektyny i wysiłkiem fizycznym i również dla tych badań nie ma jednoznacznych wyników [53]. W badaniu wśród 36 osób częściowo spełniających kryteria zespołu metabolicznego, którzy podani byli programowi z wysiłkiem fizycznym przez 24 miesiące, wykazano poprawę ogólnej sprawności, której towarzyszył wzrost poziomu adiponektyny [53]. W badaniu przeprowadzonym wśród 30 zdrowych Japończyków stosujących wysiłek fizyczny przez 6 miesięcy 5 razy w tygodniu u nosicieli allelu T polimorfizmu +276G>T stwierdzono wyższy poziom adiponektyny, a niższy HOMA-IR [22].

#### Uwagi końcowe

Pomimo intensywności badań nad polimorfizmami adiponektyny w coraz większej liczbie osób z różnych grup etnicznych nadal trudno jest postawić jednoznaczne wnioski dotyczące ich roli w etiologii zespołu metabolicznego. Należy podkreślić duże rozbieżności (ang. *heterogeneity*) w wynikach, na które zwracają również uwagę autorzy metaanalizy [42].

Wskazuje się, iż występujące w wynikach różnice odzwierciedlają po części odmienne uwarunkowania środowiskowe badanych populacji. Wymieniane są różnice w trybie życia, w tym szczególnie w rodzaju stosowanej diety, nie tylko jej kaloryczności, ale i składników. Podkreśla się także różnice w doborze kryteriów w przeprowadzanych badaniach, w tym m.in. różny wiek badanych, proporcje płci, stan zdrowotny (obecność otyłości, cukrzycy) i farmakoterapię. Nie bez znaczenia pozostaje również dobór metod statystycznych, w tym zasto-

sowanie bardzo odmiennych modeli. Idealnym rozwiązaniem byłoby, zgodnie z sugestią autorów metaanalizy, przeprowadzenie wielośrodkowych badań w populacji zróżnicowanej etnicznie z zastosowaniem wystandardyzowanych protokołów i analizą tego samego zestawu polimorfizmów [42].

Dalszych badań wymaga analiza genetycznego uwarunkowania poziomu adiponektyny i jego związku z zaburzeniami metabolicznymi. Dla przykładu w metaanalizie wykazano, że polimorfizm -11391G>A wykazuje najsilniejszy związek z poziomem adiponektyny, bez powiązań z ryzykiem cukrzycy typu 2 i ChNS. Polimorfizm +276G>T przy istotnym wpływie na ryzyko insulinooporności i ChNS charakteryzował słaby związek z poziomem adiponektyny. W niepublikowanym jeszcze badaniu przeprowadzonym w grupie liczącej ponad 1000 osób z Polski Południowej autorzy niniejszej pracy wykazali, że przy braku związku pomiędzy 3 wybranymi polimorfizmami genu adiponektyny (-11391G>A, +276G>T i +45T>G) i jej poziomem we krwi oraz wskaźnikami otyłości (BMI, WHR) dla każdego z polimorfizmów, istnieje znamieny związek z wybranymi składowymi zespołu metabolicznego, w tym z poziomem insuliny na czczo, HOMA-IR, obecnością nadciśnienia tętniczego i ryzyka cukrzycy typu 2. Stwierdzono, że allel G polimorfizmu +276G>T, allel A polimorfizmu -11391G>A oraz allel T polimorfizmu +45G>T wydają się być - w znacznym uproszczeniu - markerami ryzyka zespołu metabolicznego w grupie osób z polski Południowej (Szopa M., Malczewska-Malec M., Dembińska-Kieć A. w przygotowaniu).

Autorzy prac nad polimorfizmami adiponektyny wskazują również na konieczność dalszego poszukiwania funkcjonalnych wariantów genetycznych, które odpowiedzialne są za związek z poziomem adiponektyny czy fenotypami metabolicznymi. Należy podkreślić, że zaledwie niewielka część wariantów genu adiponektyny była jak dotychczas przebadana. Nieunikniona jest również dokładna charakterystyka wszystkich polimorfizmów z wykonaniem badań *in vitro* i określeniem funkcji biologicznej każdego z wariantów.

Kolejnym, ciekawym obszarem badań pozostaje ocena roli poszczególnych wariantów w genie adiponektyny, jej receptorów w tworzeniu indywidualnej odpowiedzi na elementy diety i leki [28].

#### Piśmiennictwo

- Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 257, 79.
- Bacci S., Menzaghi C., Ercolino T. et al.: The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004, 27, 2015.
- Bouatia-Naji N., Meyre D., Lobbens S. et al.: ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes* 2006, 55, 545.
- Chuang L.M., Chiu Y.F., Sheu W.H., et al.: Stanford Asia-Pacific Program of Hypertension and Insulin Resistance Study Group: Biethnic comparisons of autosomal genomic scan for loci linked to plasma adiponectin in populations of Chinese and Japanese origin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 5772.
- Comuzzie A.G., Funahashi T., Sonnenberg G. et al.: The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 4321.
- Conne B., Stutz A., Vassalli J.D.: The 3' untranslated region of messenger RNA: A molecular 'hotspot' for pathology? *Nat. Med.* 2000, 6, 637.
- Filippi E., Sentinelli F., Romeo S. et al.: The adiponectin gene SNP+276G>T associates with early-onset coronary artery disease and with lower levels of adiponectin in younger coronary artery disease patients (age <or=50 years). *J. Mol. Med.* 2005, 83, 711.
- Filippi E., Sentinelli F., Trischitta V. et al.: Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004, 12, 199.
- Fredriksson J., Carlsson E., Orho-Melander M. et al.: A polymorphism in the adiponectin gene influences adiponectin expression levels in visceral fat in obese subjects. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2006, 30, 226.
- Fruebis J., Tsao T.S., 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, 2005.
- Fumeron F., Aubert R., Siddiq A. et al.: Epidemiologic Data on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Study Group. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. *Diabetes* 2004, 53, 1150.
- Gibson F., Froguel P.: Genetics of the APM1 locus and its contribution to type 2 diabetes susceptibility in French Caucasians. *Diabetes* 2004, 2977.
- Gonzalez-Sanchez J.L., Martinez-Calatrava M.J., Martinez-Larrad M.T. et al.: Interaction of the -308G/A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene with single-nucleotide polymorphism 45 of the adiponectin gene: effect on serum adiponectin concentrations in a Spanish population. *Clin. Chem.* 2006, 52, 97.
- Gu H.F., Abulaiti A., Ostenson C.G. et al.: Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes* 2004, 53 Suppl 1, S31.
- Guo X., Saad M.F., Langefeld C.D. et al.: Genome-wide linkage of plasma adiponectin reveals a major locus on chromosome 3q distinct from the adiponectin structural gene: the IRAS family study. *Diabetes* 2006, 5, 1723.
- Hara K., Boutin P., Mori Y. et al.: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002, 51, 536.
- Heid I.M., Wagner S.A., Gohlke H. et al.: Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians. *Diabetes* 2006, 55, 375.
- Hoefle G., Muendlein A., Saely C.H. et al.: The -11377 C>G promoter variant of the adiponectin gene, prevalence of coronary atherosclerosis, and incidence of vascular events in men. *Thromb. Haemost.* 2007, 97, 451.
- 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, 1595.
- Hu E., Liang P., Spiegelman B.M.: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 10697.
- Hu F.B., Doria A., Li T. et al.: Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004, 53, 209.
- Huang H., Tada Iida K., Murakami H. et al.: Influence of Adiponectin Gene Polymorphism SNP276 (G/T) on Adiponectin in Response to Exercise Training. *Endocr. J.* 2007.
- Imatoh T., Miyazaki M., Kadowaki K. et al.: Interaction of low serum adiponectin levels and smoking on coronary stenosis in Japanese men. *Int. J. Cardiol.* 2006, 110, 251.
- Iwaki M., Matsuda M., Maeda N. et al.: Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and anti-atherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003, 52, 1655.
- Jang Y., Lee J.H., Kim O.Y. et al.: The SNP276G>T polymorphism in the adiponectin (ACDC) gene is more strongly associated with insulin resistance and cardiovascular disease risk than SNP45T>G in nonobese/nondiabetic Korean men independent of abdominal adiposity and circulating plasma adiponectin. *Metabolism*. 2006, 55, 59.
- Kadowaki T., Yamauchi T.: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005, 26, 439.
- Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al.: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 1784.
- Kang E.S., Park S.Y., Kim H.J. et al.: The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28, 1139.
- Kissebah A.H., Sonnenberg G.E., Mykylebust J. et al.: Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 14478.
- Kondo H., Shimomura I., Matsukawa Y. et al.: Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002, 51, 2325.
- Kretowski A., Gugala K., Okruszko A. et al.: Single Nucleotide Polymorphisms in exon 3 of the adiponectin gene in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2005, 50, 148.
- Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al.: Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 25863.
- Lacquemant C., Froguel P., Lobbens S. et al.: The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2004, 21, 776.
- Lee Y.Y., Lee N.S., Cho Y.M. et al.: Genetic association study of adiponectin polymorphisms with risk of Type 2 diabetes mellitus in Korean population. *Diabet. Med.* 2005, 22, 569.
- Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. et al.: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002, 360, 57.
- Lindsay R.S., Funahashi T., Krakoff J. et al.: Genome-wide linkage analysis of serum adiponectin in the Pima Indian population. *Diabetes* 2003, 52, 2419.
- Meaeda 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, 286.
- Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al.: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.* 2002, 8, 731.
- Matsuda M., Shimomura I., Sata M. et al.: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 37487.
- Menzaghi C., Ercolino T., Salvemini L. et al.: Lack of evidence for interaction between APM1 and PPARgamma2 genes in modulating insulin sensitivity in nondiabetic Caucasians from Italy. *J. Intern. Med.* 2005, 257, 315.
- Menzaghi C., Ercolino T., Salvemini L. et al.: Multigenic control of serum adiponectin levels: evidence for a role of the APM1 gene and a locus on 14q13. *Physiol. Genomics.* 2004, 19, 170.
- Menzaghi C., Trischitta V., Doria A.: Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007, 56, 1198.
- Mohan V., Sudha V., Radhika G. et al.: Gene-environment interactions and the diabetes epidemic in India. *Forum Nutr.* 2007, 60, 118.
- Mousavinasab F., Tahtinen T., Jokelainen J. et al.: Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 gene on serum adiponectin changes. *Endocrine* 2005, 27, 307.
- Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura N.H. et al.: Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem. (Tokyo)*. 1996, 120, 803.

46. Nakatani K., Noma K., Nishioka J. et al.: Adiponectin gene variation associates with the increasing risk of type 2 diabetes in non-diabetic Japanese subjects. *Int. J. Mol. Med.* 2005, 15, 173.
47. Nelson T.L., Stevens J.R., Hickey M.S.: Adiponectin levels are reduced, independent of polymorphisms in the adiponectin gene, after supplementation with alpha-linolenic acid among healthy adults. *Metabolism* 2007, 56, 1209.
48. Ohashi K., Ouchi N., Kihara S. et al.: Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 1195.
49. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999, 100, 2473.
50. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al.: Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002, 106, 2767.
51. Pollin T.I., Tanner K., O'Connell J.R. et al.: Linkage of plasma adiponectin levels to 3q27 explained by association with variation in the APM1 gene. *Diabetes* 2005, 54, 268.
52. Populaire C., Mori Y., Dina C. et al.: Does the -11377 promoter variant of APM1 gene contribute to the genetic risk for Type 2 diabetes mellitus in Japanese families? *Diabetologia* 2003, 46, 443.
53. Ring-Dimitriou S., Paulweber B., von Duvillard S.P. et al.: The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with pre-disposition to metabolic syndrome. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2006, 98, 472.
54. Rubin D., Helwig U., Nothnagel M. et al.: Postprandial plasma adiponectin decreases after glucose and high fat meal and is independently associated with postprandial triacylglycerols but not with -11388 promoter polymorphism. *Br. J. Nutr.* 2007, 1.
55. Qi L., Doria A., Manson J.E. et al.: Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006, 55, 1512.
56. Qi L., Li T., Rimm E. et al.: The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk in diabetic men. *Diabetes* 2005, 54, 1607.
57. Saito K., Tobe T., Minoshima S., Asakawa S. et al.: Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999, 229, 67.
58. Sakuta H., Suzuki T., Yasuda H., Ito T.: Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in Japanese men with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2005, 52, 241.
59. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 26746.
60. Schwarz P.E., Towers G.W., Fischer S. et al.: Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care* 2006, 29, 1645.
61. Seo J.B., Moon H.M., Noh M.J. et al.: Adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1c regulates mouse adiponectin expression. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 22108.
62. Spranger J., Kroke A., Möhlig M. et al.: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003, 361, 226.
63. Stumvoll M., Tschrirter O., Fritsche A. et al.: Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51, 37.
64. Sutton B.S., Weinert S., Langefeld C.D. et al.: Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. *Hum. Genet.* 2005, 117, 107.
65. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K. et al.: Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000, 24, 861.
66. Tanko L.B., Siddiq A., Lecoeur C. et al.: ACDC/adiponectin and PPAR-gamma gene polymorphisms: implications for features of obesity. *Obes. Res.* 2005, 13, 2113.
67. Thamer C., Machicao F., Fritsche A. et al.: No influence of the PPARgamma2 Pro12Ala genotype on serum adiponectin concentrations in healthy Europeans. *Metabolism* 2003, 52, 798.
68. Trujillo M.E., Scherer P.E.: Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J. Intern. Med.* 2005, 257, 167.
69. Tso A.W., Sham P.C., Wat N.M. et al.: Polymorphisms of the gene encoding adiponectin and glycaemic outcome of Chinese subjects with impaired glucose tolerance: a 5-year follow-up study. *Diabetologia* 2006, 49, 1806.
70. Ukkola O., Ravussin E., Jacobson P. et al.: Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort. *Metabolism* 2003, 52, 881.
71. Ukkola O., Santaniemi M., Rankinen T. et al.: Adiponectin polymorphisms, adiposity and insulin metabolism: HERITAGE family study and Oulu diabetic study. *Ann. Med.* 2005, 37, 141.
72. Vasseur F., Helbecque N., Dina C. et al.: Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum. Mol. Genet.* 2002, 11, 2607.
73. Vasseur F., Helbecque N., Lobbens S. et al.: Hypoadiponectinemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetologia* 2005, 48, 892.
74. Vasseur F., Lepretre F., Lacquemant C., Froguel P.: The genetics of adiponectin. *Curr. Diab. Rep.* 2003, 3, 151.
75. Vasseur F., Meyre D., Froguel P.: Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies. *Expert Rev. Mol. Med.* 2006, 8, 1.
76. Vionnet N., Hani E.H., Dupont S. et al.: Genome-wide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2000, 67, 1470.
77. Vozarova de Courten B., Hanson R.L., Funahashi T. et al.: Common Polymorphisms in the Adiponectin Gene ACDC Are Not Associated With Diabetes in Pima Indians. *Diabetes* 2005, 54, 284.
78. Waki H., Yamauchi T., Kamon J. et al.: Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 40352.
79. 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, 1930.
80. Woo J.G., Dolan L.M., Deka R. et al.: Interactions between noncontiguous haplotypes in the adiponectin gene ACDC are associated with plasma adiponectin. *Diabetes* 2006, 55, 523.
81. Yamauchi T., Hara K., Kubota N. et al.: Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2003, 3, 243.
82. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al.: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001, 7, 941.
83. Yang W.S., Tsou P.L., Lee W.J. et al.: Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity. *J. Mol. Med.* 2003, 81, 428.
84. Zacharova J., Chiasson J.L., Laakso M.: STOP-NIDDM Study Group. The common polymorphisms (single nucleotide polymorphism [SNP] +45 and SNP +276) of the adiponectin gene predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes* 2005, 54, 893.