

ELIZA DRWAL, AGNIESZKA RAK-MARDYŁA

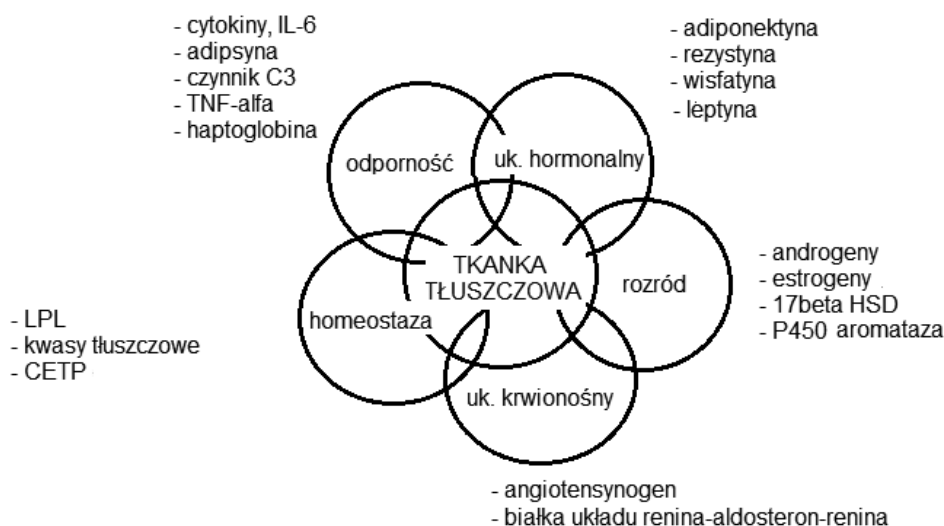
*Uniwersytet Jagielloński w Krakowie  
Instytut Zoologii,  
Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu  
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków  
E-mail: eliza.drwal@uj.edu.pl  
agnieszka.rak@uj.edu.pl*

## ROLA ADIPONEKTYNY W ROZRODZIE SAMIC

### WSTĘP

Tkanka tłuszczowa zbudowana jest z komórek tłuszczowych, adipocytów, które otoczone są siecią utworzoną z elementów tkanki łącznej; włókien kolagenowych, naczyń oraz fibroblastów i komórek układu odpornościowego. Oprócz swojej podstawowej funkcji, czyli magazynowania energii, wykazuje również działanie endokrynne, gdyż

jest miejscem produkcji wielu bioaktywnych związków zwanych adipokinami lub adipocytokinami (Ryc. 1) (WOŹNIAK i współaut. 2009). Przykładem mogą być liczne hormony białkowe, do których zaliczamy m.in. leptynę, rezystynę, adiponektynę czy wisfatynę, oraz hormony steroidowe, np. estrogeny. Ponadto, tkanka tłuszczowa produkuje cytokiny; przy-



Ryc. 1. Tkanka tłuszczowa jest miejscem biosyntezy licznych białek, tłuszczu i hormonów, które regulują funkcjonowanie różnych układów w organizmie.

Interleukina 6 (ang. interleukin 6, IL-6); czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor-alfa, TNF-alfa); lipaza lipoproteinowa (ang. lipoprotein lipase, LPL); białko transportujące estry cholesterolu (ang. cholesterol ester transfer protein, CETP); dehydrogenaza 17- $\beta$  hydroksy steroidowa (ang. 17 beta-hydroksysteroid dehydrogenase, 17 beta HSD).

kładem jest interleukina 6 (ang. interleukin 6, IL-6), czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$  (ang. tumor necrosis factor alfa, TNF- $\alpha$ ), zewnątrzkomórkowe białka takie jak fibronektyna, laminina czy kolagen, jak również białka systemowe układu renina-aldosteron-renina, angiotensynogen I i II, białka ostrej fazy – haptoglobina oraz czynniki uzupełniające – adipsyna, czynnik C3 (TRAYHURN i BEATTIE 2001). Adipocyty zawierają ponadto szereg enzymów, które katalizują reakcję powstawania hormonów steroidowych, m.in. dehydrogenaza 17- $\beta$  hydroksysteroidowa (ang. 17- $\beta$ -hydroksysteroid dehydrogenase, 17- $\beta$  HSD), dehydrogenaza 11- $\beta$  hydroksysteroidowa (ang. 11- $\beta$ -hydroksysteroid dehydrogenase 1, 11- $\beta$  HSD1) oraz aromataza (P450 aromataza) (KERSHAW i FLIER 2004). Na powierzchni adipocytów znajdują się dodatkowo receptory dla hormonów steroidowych. W ostatnich latach wykazano, że adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową regulują metabolizm całego organizmu, działając plejotropowo

wpływają na masę ciała, przyjmowanie pokarmu, gospodarkę lipidów i glukozy, system sercowo-naczyniowy, odpowiedź immunologiczną oraz procesy związane z rozrodem (OUCHI i współaut. 2011).

Szczególnie istotną rolę przypisuje się adipocytokinom w regulacji funkcji rozrodczej samic (MITCHELL i współaut. 2005). Powstaje coraz więcej badań wykazujących bezpośredni i/lub pośredni wpływ adiponektyny na funkcjonowanie układu rozrodczego (PALIN i współaut. 2012). Zarówno adiponektyna, jak i jej receptory, przez które działa, obecne są w większości narządów zaangażowanych w system reprodukcyjny samic np. w jajnikach, jajowodach, macicy, łożysku. W tkankach rozwijającego się płodu również wykazano obecność adiponektyny. Ponadto sugeruje się, że wpływając na funkcję podwzgórze, przysadki i jajnika, adiponektyna bierze udział w regulacji przebiegu cyklu rujowego i rozrodzie samic.

#### STRUKTURA, SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI ADIPONEKTyny

Adiponektyna została odkryta równocześnie przez cztery zespoły badawcze, stąd różne nazwy dla tego hormonu: Acrp30 (ang. adipocyte complement-related protein of 30 kD) (SCHERER i współaut. 1995), AdipoQ (ang. adipocyte complement-related protein) (HU i współaut. 1996), ApM1 (ang. adipose most abundant gene transcript 1) (MAEDA i współaut. 1996), GBP28 (ang. gelatin-binding protein of 28 kDa) (NAKANO i współaut. 1996). W 1999 r. wprowadzono nazwę używaną obecnie najczęściej – adiponektyna (ARITA i współaut. 1999). Ludzka adiponektyna (ang. adipocyte complement-related protein, AdipoQ) jest białkiem składającym się z 244 aminokwasów o masie cząsteczkowej 30 kDa. Zbudowana jest z czterech domen: (i) N-końcowej sekwencji sygnałowej, (ii) krótkiego odcinka zmiennego, nie wykazującego homologii z żadnymi innymi białkami, (iii) domeny kolagenowej oraz (iv) domeny globularnej zlokalizowanej w C-końcowym fragmencie cząsteczki (MAEDA i współaut. 1996).

Adiponektyna jest jedną z najbardziej obficie wydzielanych przez tkankę tłuszczową adipokin i stanowi około 0,05% białek surowicy (NAKANO i współaut. 1996). Jej fizjologiczne stężenie w ludzkiej krwi mieści się w zakresie 3–30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , natomiast u szczura 3–6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (ARITA i współaut. 1999). Głów-

nym miejscem biosyntezy adiponektyny jest tkanka tłuszczowa, a dokładniej, dojrzałe adipocyty białej tkanki trzewnej. Podstawową jednostką funkcjonalną adiponektyny jest krótki trimer, powstający przez połączenie trzech monomerów wiązaniami wodorowymi w obrębie domeny globularnej. Taka forma hormonu występuje w adipocytach, choć jej śladowe ilości zaobserwowano również w ludzkim osoczu (FRUEBIS i współaut. 2001). Adiponektyna występuje we krwi w postaci trzech multimerycznych frakcji różniących się masą cząsteczkową: niskocząsteczkowa frakcja (ang. low molecular weight, LMW), średnicząsteczkowa frakcja (ang. middle molecular weight, MMW) i wysokocząsteczkowa frakcja (ang. high molecular weight, HMW) (WAKI i współaut. 2003).

Gen adiponektyny (*apM1*) (ang. adipocyte collagen domain-containing, ACDC) znajduje się na długim ramieniu chromosomu 3, w locus 3q27. W regionie promotorowym genu *apM1* znaleziono sekwencje rozpoznawane przez receptory jądrowe lub czynniki transkrypcyjne receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksisomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR), białka wiążące się z elementem odpowiedzi na sterole (ang. sterol regulatory element-binding proteins, SREBP) i receptory

glukokortykosteroidów (ang. glucocorticoid receptor, GR) (TAKAHASHI i współaut. 2000). Dzięki tym sekwencjom ekspresja genu adiponektyny może zmieniać się zależnie od stanu energetycznego organizmu. Zauważono, że nasila się wraz ze spadkiem masy ciała, natomiast ujemnie koreluje z otyłością (BEHRE i współaut. 2007). W regulacji ekspresji genu adiponektyny bierze udział szereg różnych czynników, które w konsekwencji prowadzą do stymulacji bądź zahamowania wydzielania adiponektyny. Wzrost ekspresji adiponektyny wywołują: spadek masy ciała, wzrost ekspresji czynników jądrowych Y (ang. nuclear factor Y, NF-Y) (PARK i współaut. 2004), czynniki transkrypcyjne C/EBP (ang. enhancer binding protein) (QIAO i współaut. 2005) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor, IGF-1) (FASSHAUER i współaut. 2001), leki hipotensyjne (FURUHASHI i współaut. 2003), także tiazolidendiony (ang. tiazolidinedione, TZD), które stosowane są w doustnej terapii przeciwcukrzycowej (MAEDA i współaut. 2001). Natomiast na obniżenie ekspresji genu adiponektyny mają wpływ: otyłość, z którą związana jest nad-

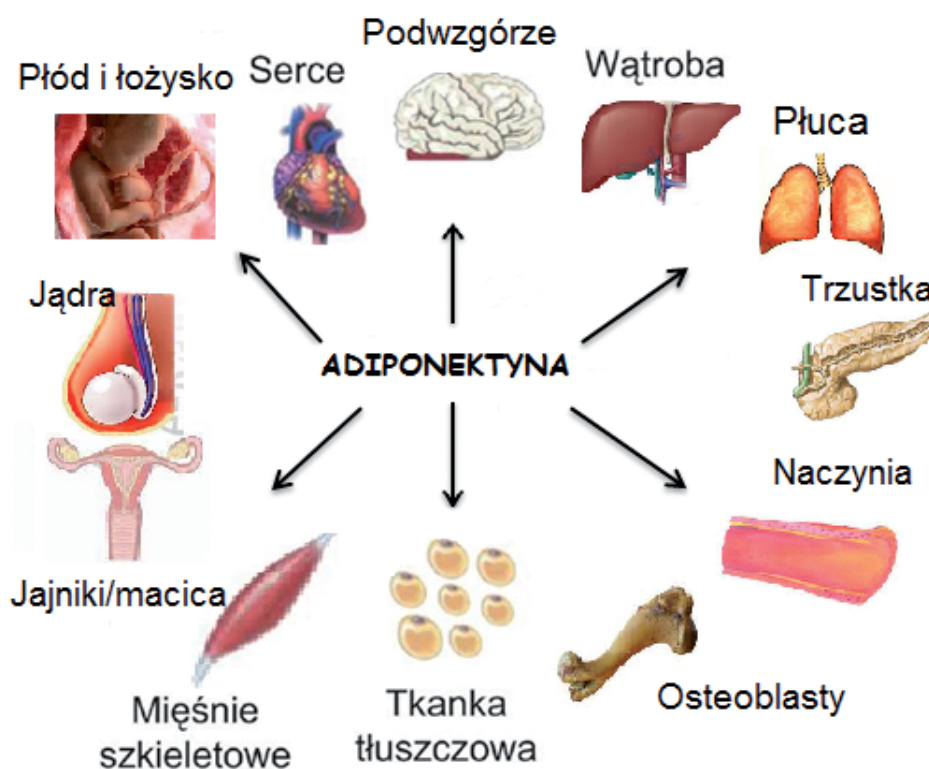
produkcja m.in. prozapalnej cytokiny TNF- $\alpha$  (MAEDA i współaut. 2001), IL-6 (FASSHAUER i współaut. 2003), podwyższone stężenie glikokortykoidów oraz wazopresyjny peptyd endotelina 1 (CLARKE i współaut. 2003). Liczne badania wskazują na hamujące działanie agonistów  $\beta$ -adrenergicznych, stąd sugestia, że stymulacja układu współczulnego może odgrywać rolę w regulacji ekspresji adiponektyny (FASSHAUER i współaut. 2001). Jak wskazują badania, ilość adiponektyny jest skorelowana z płcią; większa występuje u kobiet niż u mężczyzn. Autorzy sugerują, że może to wynikać z udziału hormonów steroidowych w hamowaniu ekspresji adiponektyny, jak również z innego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (SPARKS i współaut. 2009). Badania potwierdziły, że androgeny hamują ekspresję adiponektyny, dlatego wyższą jej ekspresję obserwujemy właśnie w surowicy krwi kobiet (NISHIZAWA i współaut. 2002). Ponadto, stężenie hormonu maleje wraz z ze wzrostem masy ciała, sugerując zależność ekspresji adiponektyny od stopnia otyłości (ARITA i współaut. 1999).

#### WYSTĘPOWANIE I ROLA ADIPONEKTyny W ORGANIZMIE

Ekspresja adiponektyny oraz jej sekrecja zachodzi w tkance tłuszczowej, zarówno białej, jak i brunatnej (ZHANG i współaut. 2002). Dodatkowo, ekspresję adiponektyny zidentyfikowano w wielu komórkach i tkankach organizmu: w komórkach wątroby (KASER i współaut. 2005), płucach (MILLER i współaut. 2009), serca (PINEIRO i współaut. 2005), komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, mięśniach szkieletowych (DELAIGLE i współaut. 2004), centralnym systemie nerwowym – podwzgórze i przysadce (PSILOPANAGIOTI i współaut. 2009), komórkach  $\beta$ -trzustki (KHARROUBI i współaut. 2003) oraz osteoblastach (BERNER i współaut. 2004), chociaż znaczenie fizjologiczne ekspresji w tych miejscach nie zostało do końca poznane. Badania ostatnich lat wykazały również ekspresję adiponektyny na poziomie genu i białka w tkankach rozrodczych: jajnikach (LORD i współaut. 2005), jajowodach (ARCHANCO i współaut. 2007), macicy (LORD i współaut. 2005), jądrach (CAMPOS i współaut. 2008), łożysku (CAMINOS i współaut. 2005) oraz w rozwijającym się płodzie (MAZAKI-TOVI i współaut. 2007a).

Występowanie adiponektyny w wielu tkankach organizmu wskazuje na plejotropo-

we działanie tego hormonu (Ryc. 2). Do ważniejszych funkcji adiponektyny należy regulacja metabolizmu węglowodanów i lipidów, głównie w wątrobie i mięśniach (YAMAUCHI i współaut. 2002). Adiponektyna działa protekcyjnie na układ sercowo-naczyniowy, zmniejszając ryzyko zawału serca (OUCHI i współaut. 2006). Przyspiesza odnowę uszkodzonego śródbłonna naczyń, ponadto zwiększa produkcję tlenku azotu, stymuluje angiogenezę, czyli powstawanie naczyń, oraz prowadzi do wazodylatacji, czyli rozkurczu mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych. Wykazuje ponadto działanie antymiażdżycowe hamując akumulację lipidów w makrofagach oraz tworzenie blaszki miażdżycowej (GOLDSTEIN i SCALIA 2004). Istnieją badania, które dowodzą, że adiponektyna może przekraczać barierę krew-mózg i działać przez układ współczulny, stymulując ośrodki łaknienia w podwzgórze oraz regulując metabolizm podstawowy, np. poprzez wzrost termogenezy, utrzymując stałą temperaturę ciała (QI i współaut. 2004). Adiponektyna stymuluje proliferację i proces dojrzewania adipocytów (FU i współaut. 2005), wpływa również na procesy osteogenezy w kościach. Istnieją



Ryc. 2. Występowanie adiponektyny w różnych tkankach organizmu.

prace wskazujące na związek adiponektyny z aktywnością płytek krwi i jej regulatorowym wpływie na proliferację komórek  $\beta$  trzustki (HUYPENS 2007). Ponadto, adiponektyna działa jako czynnik przeciwzapalny, uczestniczy w odpowiedzi immunologicznej organizmu,

hamuje procesy nowotworzenia; zaobserwowano, że niskie stężenia adiponektyny korelują z zachorowalnością na raka piersi, macicy, żołądka, okrężnicy i prostaty (KELESIDIS i współaut. 2006).

#### CHARAKTERYSTYKA RECEPTORÓW ADIPONEKTyny

Adiponektyna działa głównie przez dwa receptory: AdipoR1 i AdipoR2 (YAMAUCHI i współaut. 2003), nazywane również PAQR1 i PAQR2 (ang. progestin AdipoQ receptors 1 i 2). Receptory adiponektyny są to białka zbudowane z siedmiu domen przezbłonowych, podobnie jak receptory związane z białkiem G, lecz w odróżnieniu od nich nie wymagają białek G do swojego działania. Masa cząsteczkowa AdipoR1 wynosi 42,4 kDa, natomiast AdipoR2 35,4 kDa. Wykazują podobne ułożenie w błonie cytoplazmatycznej. Koniec N receptora znajduje się po wewnętrznej stronie błony, zaś C-koniec po zewnętrznej, odwrotnie do topologii innych, opisanych wcześniej receptorów sprzężonych z białkiem G. Zarówno receptor Adi-

poR1, jak i AdipoR2 mogą stanowić formy homo- i heteromultimeryczne. Wykazano, że AdipoR1 z większym powinowactwem wiąże globularną, trimeryczną formę adiponektyny, natomiast AdipoR2 wykazuje większe powinowactwo do multimerów wyższego rzędu, MMW i HMW. Poza tym, receptory różnią się umiejscowieniem genów i lokalizacją narządową. Gen *AdipoR1* (*ADR1*) znajduje się na chromosomie 1 i receptor AdipoR1 występuje głównie w mięśniach szkieletowych, ale także w mniejszych ilościach w sercu, nerkach, mózgu, wątrobie, łożysku, komórkach  $\beta$  trzustki i makrofagach. Natomiast gen *AdipoR2* (*ADR2*) umiejscowiony jest na chromosomie 12, a receptor AdipoR2 zlokalizowany jest głównie w wątrobie i mięśniach

Tabela 1. Porównanie receptorów AdipoR1 i AdipoR2.

Niskocząsteczkowa frakcja (LMW, ang. low molecular weight), średnicząsteczkowa frakcja (MMW, ang. middle molecular weight), wysokocząsteczkowa frakcja (HMW, ang. high molecular weight), receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR, ang. peroxisome proliferator-activated receptors), kinaza białkowa-p38 aktywowana przez mitogeny (MAPK, ang. mitogen-activated protein kinase), kinaza białkowa zależna od adenyzymonofosforanu (AMPK, ang. adenosine monophosphate-activated protein kinase).

	AdipoR1	AdipoR2
Masa cząsteczkowa	42,4 kDa	35,4 kDa
Lokalizacja genu	Chromosom 1	Chromosom 12
Powinowactwo do multimerów	Forma globularna i LMW	HMW i MMW
Występowanie w tkankach	Głównie mięśnie szkieletowe	Głównie wątroba
Mechanizm działania	Głównie aktywacja AMPK i MAPK	Głównie aktywacja PPAR $\alpha$

szkieletowych (YAMAUCHI i współaut. 2003). Porównanie obu receptorów przedstawiono w Tabeli 1.

Obydwa receptory przekazują sygnał głównie poprzez fosforylację kinazy białkowej p38 aktywowanej przez mitogeny (ang. mitogen-activated protein kinase, MAPK) i kinazy białkowej zależnej od adenyzymonofosforanu (ang. adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) (TOMAS i współaut. 2002) lub aktywację PPAR (YAMAUCHI i współaut. 2001). Przyłączenie adiponektyny do receptora AdipoR1 aktywuje kinazę AMPK, co powoduje wzrost wychwyty glukozy, skutkiem czego jest obniżenie insulinooporności i zawartości triglicerydów w mięśniach. Podobny efekt na drodze

bezpośredniej wywołuje aktywacja kinaz p38 MAPK. Oprócz tego aktywacja kinazy białkowej AMPK obniża, poprzez fosforylację, działanie substratu receptora insuliny (ang. insulin receptor substrate, IRS1) i hamuje aktywność kinazy białkowo-serynowej (ang. mammalian target of rapamycin kinase, mTOR/S6), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu oksydacji kwasów tłuszczowych, głównie w wątrobie. Aktywacja kinazy AMPK blokuje również działanie enzymu glukozylofosfatazy, niezbędnego w procesie glukoneogenezy; objawia się to spadkiem syntezy glukozy z niecukrowych substratów w wątrobie (KADOWAKI i YAMAUCHI 2005).

#### OBCENOŚĆ ADIPONEKTyny W TKANKACH UKŁADU ROZRODCZEGO SAMIC

W ostatnich latach podkreśla się udział adiponektyny w regulacji fizjologii rozrodu. Ekspresję adiponektyny i jej receptorów stwierdzono w wielu tkankach układu rozrodczego samicy, zarówno na poziomie tkanek nadrzędnych tj. podwzgórza i przysadki regulujących działanie całego układu rozrodczego jak i w tkankach podrzędnych takich jak jajnik, gdzie syntetyzowane są w procesie steroidogenezy progesteron, testosteron oraz estradiol.

Ekspresję adiponektyny i jej receptorów wykazano w ludzkich strukturach podwzgórza: w komórkach endotelialnych, w jądrze łukowatym i bocznym, a także w jądrach podstawnych Meynerta. Ponadto wykaza-

no obecność tego hormonu w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w przedniej części przysadki, w subpopulacjach komórek gonadotropowych, somatotropowych i tyreotropowych. Ekspresję adiponektyny i jej receptorów wykazano również w tkankach układu rozrodczego wielu gatunków zwierząt, takich jak szczur, krowa czy świnia. Adiponektyna obecna jest w większości komórek jajnika, zarówno w komórkach warstwy ziarnistej, jak i komórkach osłonki wewnętrznej, pęcherzykach jajnikowych, części epitelialnej i stromalnej endometrium macicy, jak również w łożysku i w komórkach trofoblastu płodu: syncytiotrofoblaście i cytotrofoblaście (MICHALAKIS i SEGARS 2010). W badaniach

prowadzonych na szczurach obecność adiponektyny i receptorów AdipoR1 i AdipoR2 wykazano m.in. w przedniej części przysadki (RODRIGUEZ-PACHECO i współaut. 2007), w komórkach nabłonka jajowodu (ARCHANCO i współaut. 2007), w jajniku, ciałku żółtym, oocycie (CHABROLLE i współaut. 2007b) i łożysku, w komórkach syncytiotrofoblastu i cytotrofoblastu (CAMINOS i współaut. 2005). Badania MAILLARD i współaut. (2010) wykazały występowanie adiponektyny i receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w jajniku krowy, dokładniej w komórkach osłonki wewnętrznej i komórkach warstwy ziarnistej, oocytach i ciałku żółtym. Natomiast badania przeprowadzone przez LORD i współaut. (2005) wykazały ekspresję adiponektyny i jej receptorów w jajniku i endometrium macicy świń. LEDOUX i współaut. (2006) potwierdzili obecność adiponektyny w pęcherzykach jajnikowych pobranych od loszek. Ostatnie badania wskazują również na zmienną, zależną od dojrzałości płciowej zwierząt, ekspresję zarówno adiponektyny, jak i jej receptorów w przysadkach mózgowych świń (KIEZUN i współaut.

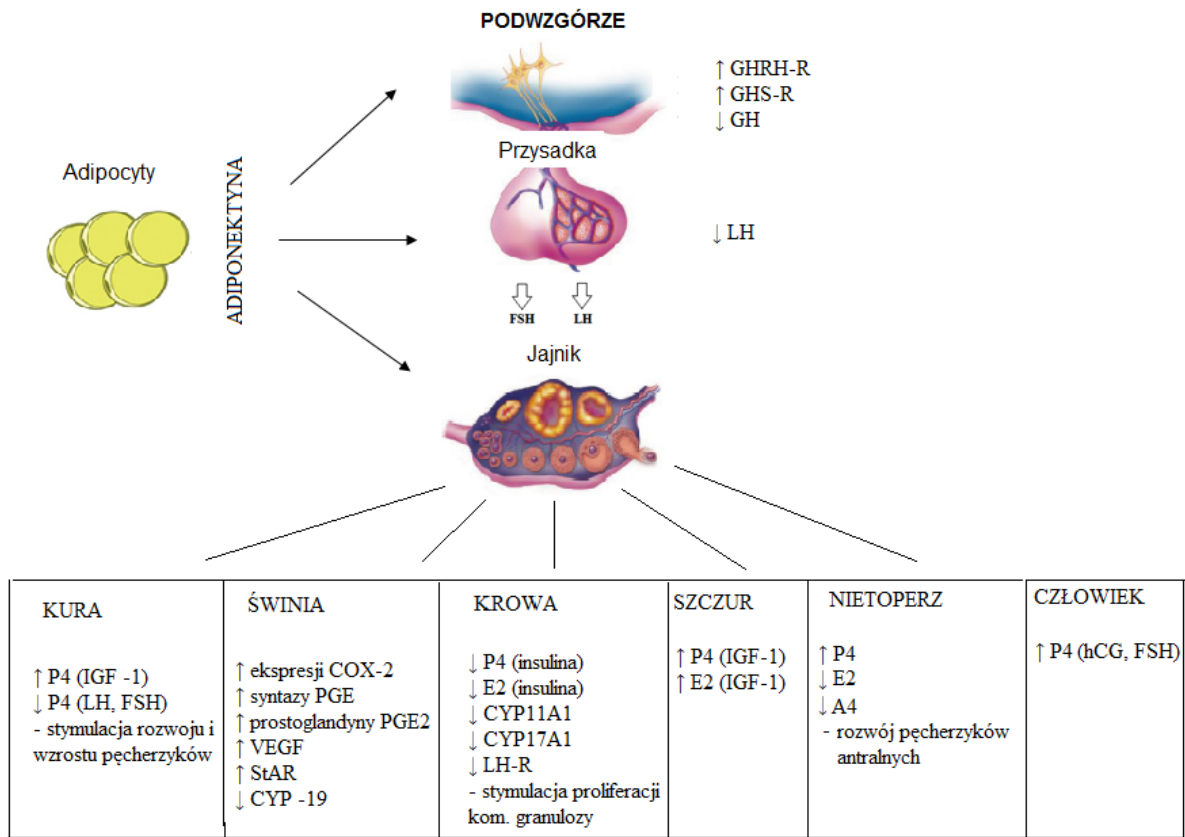
2013). Poza ssaczymi przykładami, obecność adiponektyny oraz jej receptorów wykazano również u kur, m.in. w międzymózgowiu i w przedniej części przysadki mózgowej (CHABROLLE i współaut. 2007a). Ponadto ci sami autorzy w swoich badaniach pokazali ekspresję adiponektyny, AdipoR1 i AdipoR2, zarówno w komórkach osłonki wewnętrznej, jak i komórkach warstwy ziarnistej jajnika kury w trakcie rozwoju pęcherzyków, wykazując, że ekspresja AdipoR1 jest dwukrotnie większa w komórkach ziarnistych niż w komórkach osłonki wewnętrznej. Dodatkowo stwierdzono, że poziom adiponektyny jest prawie dwukrotnie niższy w największym, czwartym pęcherzyku – F4 niż w najmniejszym, pierwszym – F1, w komórkach osłonki wewnętrznej. Natomiast odwrotną zależność obserwuje się w komórkach warstwy ziarnistej. Przytoczone wyniki niewątpliwie potwierdzają obecność adiponektyny, a także jej dwóch receptorów w wybranych tkankach systemu rozrodczego u wielu gatunków samic, co sugeruje rolę adiponektyny w rozrodzie.

#### WPLYW ADIPONEKTYNY NA FUNKCJONOWANIE OSI PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-JAJNIK

Podwzgórze stanowi nadrzędny ośrodek regulacji hormonalnej. Tutaj syntetyzowane są liberyny, hormony stymulujące, i statyny, hormony hamujące, które uwalniane są do krążenia wrotnego między podwzgórzem a przysadką. Gonadoliberyna (GnRH) produkowana w jądrze łukowatym i w okolicy przedwzrokowej podwzgórza odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu produkcji gonadotropin. Przedni, gruczołowy, płat przysadki, stanowi miejsce syntezy głównie folitropiny (FSH), lutropiny (LH) oraz prolaktyny (PRL). FSH oddziałuje na komórki ziarniste w jajniku, wpływa na rozwój i wzrost pęcherzyków jajnikowych oraz dojrzewanie pęcherzyka Graffa. Podnosi także wydajność syntezy estrogenów oraz stymuluje pojawianie się receptorów dla LH. Stężenie FSH wzrasta w początkowej fazie cyklu, natomiast pod wpływem estrogenów maleje. Z kolei LH działa na komórki osłonki wewnętrznej, stymulując owulację, pęknięcie pęcherzyka i uwolnienie komórki jajowej. Wpływa również na rozwój ciała żółtego i syntezę androstendionu, testosteronu i progesteronu.

Działanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik ma kluczowe znaczenie w prawidłowej

regulacji funkcji rozrodczych samic. Interakcje zachodzące pomiędzy tymi trzema punktami w organizmie są regulowane nerwowo i endokrynnie. Pod wpływem uwalnianych hormonów przysadkowych FSH i LH, stymulowanych GnRH uwalnianą z podwzgórza, dochodzi do cyklicznych zmian w obrębie jajnika i błony śluzowej macicy, przygotowujących komórkę jajową do zapłodnienia, a później implantacji zarodka. Zaburzenia na którymkolwiek z poziomów osi mogą prowadzić do czasowej lub trwałej bezpłodności. W regulacji osi podwzgórze-przysadka-jajnik bierze udział również adiponektyna, której obecność w tych trzech strukturach potwierdzona została licznymi badaniami (Ryc. 3). Adiponektyna, głównie formy trimeryczne i heksameryczne, z krążeniem trafia do płynu mózgowo-rdzeniowo. Obecność adiponektyny w podwzgórze sugeruje jej lokalny wpływ na centralną, endokrynną oś systemu reprodukcyjnego, poprzez hamowanie uwalniania gonadoliberyny i jednoczesną stymulację powstawania receptorów GnRH (PSILOPANAGIOTI i współaut. 2009). Wiadomo również, że receptor AdipoR1 działa w jądrze łukowatym poprzez fosforylację kinaz



Ryc. 3. Oddziaływanie adiponektyny na oś: podwzgórze-przysadka-jajnik.

AMPK, stymulując ośrodek łaknienia i ograniczając wydatki energetyczne organizmu (KUBOTA i współaut. 2007).

Adiponektyna działając auto- lub parakrywnie wpływa na uwalnianie hormonów przysadkowych, szczególnie dotyczy to subpopulacji komórek somato- i gonadotropowych. W badaniach *in vitro* prowadzonych na izolowanych komórkach przysadki szczura wykazano, że podczas krótkiej, trwającej 4 godziny ekspozycji, adiponektyna w niskich dawkach hamuje zarówno podstawową, jak i stymulowaną greliną sekrecję hormonu wzrostu (GH). Jednocześnie wykazano, że adiponektyna wpływa stymulująco na ekspresję dwóch kluczowych receptorów GH: GHRH-R i receptora syntetycznych związków pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu (ang. growth hormone secretagogue receptor, GHS-R). Podobnie do efektu zaobserwowanego w przypadku uwalniania GH, adiponektyna hamuje sekrecję LH przez komórki przysadki szczura. Pod wpływem adiponektyny zmienia się odpowiedź LH na gonadoliberynę uwalnianą z podwzgórza; stymulujący efekt GnRH na LH jest hamowany.

Autorzy sugerują, że adiponektyna kontroluje neuroendokrynną funkcję komórek somato- i gonadotropowych przysadki (RODRIGUEZ-PACHECO i współaut. 2007). Jako mechanizm działania adiponektyny w przysadce LU i współaut. (2008) zaobserwował aktywację ścieżki sygnałowej zależnej od kinaz AMP w mysich komórkach gonadotropowych. Wykazano również, że adiponektyna działa hamująco na pobudliwość neuronów oksytocynosekrecyjnych, co tłumaczy podwyższony poziom oksytocyny u otyłych (HOYDA i współaut. 2007).

Jajnik jest miejscem wytwarzania komórek jajowych i syntezy hormonów płciowych. W komórkach warstwy ziarnistej pęcherzyków jajnikowych produkowane są estrogeny, w komórkach osłonki wewnętrznej głównie androgeny. Substratem wyjściowym w syntezie hormonów płciowych jest cholesterol, dlatego w pobliżu miejsca ich powstawania tkanki otoczone są warstwą adipocytów. Częsteczki lipoprotein trafiają do cytoplazmy komórkowej na drodze endocytozy, skąd po procesach estryfikacji i hydrolizy reszt łańcucha

bocznego kwasów tłuszczowych, uwolniony cholesterol dostaje się do mitochondriów. W mitochondriach, pod wpływem cytochromu P450<sub>sc</sub> (CYP11A1), cholesterol ulega przekształceniu w pregnenolon. Kolejne etapy steroidogenezy zachodzą w siateczce śródplazmatycznej, gdzie obecne są pozostałe enzymy. Pod wpływem dehydrogenazy  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -hydroksysterydowej (3 $\beta$ -HSD) pregnenolon ulega konwersji do progesteronu. Następnym etapem, katalizowanym przez 17 $\alpha$ -hydroksylazę/c17-20-lazę (CYP17A1), obejmuje hydroksylację progesteronu, w wyniku której powstają androgeny. Etapem końcowym jest aromatyzacja androgenów do estrogenów zachodząca pod wpływem aromatazy cytochromowej P450<sub>arom</sub> (CYP19). Zatem synteza estrogenów zależy od dostępności androgenów i aromatazy katalizującej reakcję. Klasyczny model steroidogenezy w pęcherzyku jajnikowym opiera się na „teorii dwóch komórek i dwóch gonadotropin”, która zakłada, że androgeny syntetyzowane w warstwie osłonki wewnętrznej, pod wpływem LH dyfundują przez błonę podstawną do warstwy komórek ziarnistych, gdzie ulegają kontrolowanej przez FSH konwersji do estradiolu. W celu zbadania wpływu adiponektyny na proces steroidogenezy w jajniku przeprowadzono szereg doświadczeń z ludzką rekombinowaną adiponektyną na różnorodnych modelach zwierzęcych, włączając m.in.: ptaki, bydło, gryzonie a nawet nietoperze. W badaniach prowadzonych na izolowanych komórkach granulozy ptaków adiponektyna stymuluje produkcję progesteronu indukowaną IGF-1 w pęcherzykach F2, i F3/F4, natomiast po indukcji LH lub FSH w pęcherzykach F3/F4 obserwowano spadek progesteronu (CHABROLLE i współaut. 2007a). Wiadomo, że u ssaków adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość w obwodowych tkankach i prowadzi do wzrostu produkcji progesteronu w obecności IGF-1. Wykazano również, że działanie adiponektyny jest wynikiem aktywacji kinaz AMPK. Adiponektyna stymuluje także rozwój pęcherzyków jajnikowych; świadczą o tym badania, w których wykazano indukcję ekspresji genów i białek zaangażowanych w procesy folikulogenezy i steroidogenezy po podaniu adiponektyny.

W kolejnych eksperymentach prowadzonych na hodowanych komórkach jajnika krowy wykazano, że adiponektyna wpływa hamująco na indukowaną insuliną sekrecję

progesteronu i estradiolu poprzez częściowe zahamowanie fosforylacji kinaz ERK1/2 MAPK. Kinazy te zaangażowane są m.in. w procesy proliferacji i produkcji steroidów w komórkach jajnika. Wykazano również, że adiponektyna stymuluje proliferację komórek ziarnistych indukowaną IGF-1 (MAYILLARD i współaut. 2010). Co więcej, adiponektyna może działać hamująco na steroidogenezę, głównie poprzez obniżenie indukowanej insuliną produkcji progesteronu i estradiolu w komórkach ziarnistych. Badania prowadzone przez LAGALY i współaut. (2005) potwierdziły hamujący wpływ adiponektyny na ekspresję enzymów steroidogenezy, głównie CYP11A1 i CYP19A1. Badania *in vitro* na jajnikach krowy wykazały, że rozwój ciała żółtego (CL) jest związany z obniżoną ekspresją adiponektyny i jej receptorów, natomiast wzrost ekspresji obserwowany jest podczas regresji ciała żółtego. Ilość AdipoR2 jest najwyższa w późnej fazie regresji CL, a AdipoR1 w środkowej fazie wzrostu CL (TABANDEH i współaut. 2010). Z kolei badania prowadzone na hodowanych komórkach ziarnistych jajnika szczura wykazały brak wpływu adiponektyny na indukowaną FSH produkcję progesteronu i estradiolu, natomiast indukcja IGF-1 stymuluje produkcję badanych hormonów (CHABROLLE i współaut. 2009). W kolejnych doświadczeniach prowadzonych na jajnikach świń wykazano, że poprzez stymulację ekspresji genu kodującego enzym COX-2, który katalizuje reakcję syntezy prostoglandyny PGE<sub>2</sub>, adiponektyna wpływa indukująco na owulację (LEDOUX i współaut. 2006). W hodowanych komórkach ziarnistych świń ekspresja COX-2 jest w różny sposób regulowana przez kombinację LH, insuliny i adiponektyny. Sama adiponektyna wpływa na wzrost, podczas gdy LH czy insulina tylko nieznacznie podnoszą jej poziom. Kombinacje insuliny i adiponektyny, adiponektyny i LH oraz wszystkich trzech badanych czynników znacznie przyczyniają się do wzrostu ekspresji COX-2. Obserwowany efekt nie jest związany z wpływem adiponektyny na wzrost ekspresji receptorów LH (LEDOUX i współaut. 2006). W jajniku adiponektyna pobudza czynnik wzrostu śródbłonki naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), którego ekspresja jest okresowa i związana z rozwojem pęcherzyka i ciała żółtego. VEGF jest mediatorem fizjologicznej angiogenezy i powoduje wzrost przepuszczalności na-



czyn, działając poprzez receptor VEGF-R2. Zaobserwowano również, że adiponektyna stymuluje ekspresję białka StAR, który reguluje konwersję cholesterolu w pregnenolon, natomiast hamuje ekspresję enzymu CYP19 odpowiedzialnego za syntezę estradiolu. Najnowsze badania WICKHAM i współprac. (2013) wskazują, że w ludzkich hodowanych komórkach ziarnistych, poprzez aktywację ścieżki sygnałowej zależnej od cyklicznego AMP, poziom AdipoR2 regulowany jest przez receptory LH indukowane ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG) lub FSH. Wzrost ekspresji receptora AdipoR2 stymuluje wzrost aktywności enzymu 3 $\beta$ HSD, prowadząc do podwyższonej sekrecji progesteronu przez pęcherzyk jajnikowy. W ostatnim czasie pojawiły się również

ciekawe badania nad ekspresją adiponektyny i jej wpływem na steroidogenezę i folikulogenezę w jajniku samic nietoperzy (SINGH i KRISHNA 2012). Gatunek *Scotophilus heati* jest interesującym modelem doświadczalnym, ponieważ występuje u niego zjawisko opóźnionej owulacji, co jest związane z akumulacją tkanki tłuszczowej w okresie zimowym. Poziom adiponektyny, podobnie jak u innych ssaków, ujemnie koreluje z masą tkanki tłuszczowej. Adiponektyna promuje rozwój pęcherzyków antralnych poprzez stymulację proliferacji i modulację procesu steroidogenezy, zwiększając poziom sekrecji progesteronu, a hamując sekrecję androstendionu i estradiolu.

#### WPŁYW ADIPONEKTyny NA PRZEBIEG CIĄŻY

Ze względu na fakt, że adiponektyna reguluje szereg ważnych procesów zachodzących w organizmie oraz korelacje z zaburzeniami insulinooporności, otyłości i zespołu metabolicznego, prowadzi się coraz więcej badań nad jej wpływem na przebieg ciąży i rozwój płodu. Podczas ciąży poziom adiponektyny w surowicy ciężarnej w pierwszym okresie wzrasta, po czym stopniowo spada, co związane jest m.in. ze wzrostem masy ciała, a także reorganizacją całej gospodarki lipidowo-węglowodanowej i hormonalnej samicy. Ponadto badania wykazały, że zbyt niski poziom adiponektyny w pierwszym tryestrze ciąży może prowadzić do rozwoju insulinooporności ciążowej (MAZAKI-TOVI i współprac. 2007b). Obecność receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w preimplantacyjnych embrionach oraz fakt, że mogą być one aktywowane przez adiponektynę pochodzenia matczynego, sugeruje istotną rolę adiponektyny w prawidłowym przebiegu implantacji zarodka. Badania wykazały, że na tym etapie rozwoju adiponektyna wpływa na proliferację i przetrwanie komórek embrionalnych preimplantacyjnych przez aktywowanie różnych ścieżek sygnalizacyjnych, z udziałem licznych kinaz białkowych, m.in. MPK czy AMPK, przez które działa adiponektyna (CIKOS 2012). Poziom adiponektyny we krwi pępowinowej jest znacząco wyższy, w porównaniu z jej stężeniem w surowicy krwi matki, co świadczy o płodowym źródle adiponektyny (MAZAKI-TOVI i współprac.

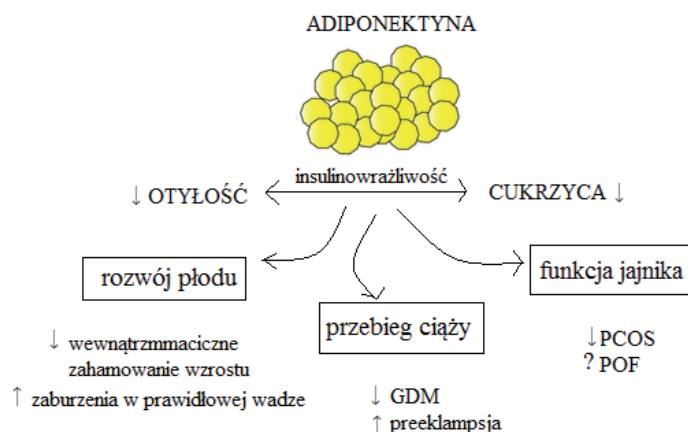
2007a). Wykazano obecność frakcji HMW i LMW adiponektyny w osoczu, komórkach śródbłonna naczyń narządów płodowych, w mięśniach szkieletowych, nerkach i mózgu płodu. Wyższy poziom adiponektyny w osoczu i krwi pępowinowej płodu jest związany z niższym poziomem insuliny, a tym samym wyższą insulinoopornością płodu, w porównaniu do dorosłych. Istnieje korelacja pomiędzy stężeniem adiponektyny płodowej a proporcją wagową masy ciała płodu do masy łożyska. W hiperadiponektynmii pępowinowej płód jest nieproporcjonalnie większy w stosunku do masy łożyska i odwrotnie w przypadku hipoadiponektynmii (KADOWAKI i współprac. 2006). Badania BRIANA i MALAMITSI-PUCHNER (2009) wskazują, że niski poziom adiponektyny w okresie prenatalnym może być przyczyną wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu. Z kolei wewnątrzmaciczna ekspozycja płodu na wysokie dawki adiponektyny może skutkować zaburzeniami w prawidłowej wadze w późniejszym okresie postnatalnym (BRYNHILDTSEN i współprac. 2013). Ostatnie badania wskazują, że płodowe stężenie adiponektyny determinuje przyrost tkanki tłuszczowej, a stosunek występujących izoform jest zależny od płci. Frakcja LMW jest bardziej specyficzna dla płodów męskich, podczas gdy u płodów żeńskich obserwuje się wyższe stężenia frakcji HMW (SIMÓN-MUELA i współprac. 2013).

## UDZIAŁ ADIPONEKTyny W ZABURZENIACH ROZRODU

Zespół policystycznych jajników (ang. polycystic ovary syndrome, PCOS) należy do powszechnie występujących zaburzeń hormonalnych u kobiet w wieku rozrodczym. Główne objawy to hipoandrogenizm, zaburzenia miesiączkowania, chroniczny brak owulacji i policystyczność jajników (CARMINA i współaut. 2004). PCOS często towarzyszy insulinooporność i otyłość, dlatego szczególne znaczenie w rozwoju zespołu przypisuje się adipokinom, wśród nich adiponektynie, które stanowią ogniwo łączące oba zaburzenia z zaburzeniami w rozrodzie (MITCHELL i współaut. 2005). Istnieją sprzeczne doniesienia literaturowe na temat roli adiponektyny w rozwoju zespołu policystycznych jajników. Badania KATSIKIS i współaut. (2009) wykazały, że poziom badanej w surowicy krwi adiponektyny znacznie maleje u kobiet ze zdiagnozowanym zespołem PCOS, natomiast w innych badaniach wykazano brak różnic w stężeniu adiponektyny (PANIDIS i współaut. 2003). Adiponektyna wzmacnia insulinooporność w organizmie, jej stężenie ujemnie koreluje z masą ciała, a podwyższony poziom androgenów hamuje jej ekspresję, stąd można postulować, że poziom adiponektyny u kobiet ze zdiagnozowanym PCOS będzie znacznie niższy. Ponadto u niektórych pacjentek ze zdiagnozowanym zespołem PCOS obserwuje się podwyższony poziom LH, co prawdopodobnie związane jest z niskim stężeniem adiponektyny, która z kolei jest naturalnym inhibitorem lutropiny (TOULIS i współaut. 2009).

Kolejnym schorzeniem kobiet jest cukrzyca ciążowa (ang. gestational diabetes mellitus, GDM), która charakteryzuje się podwyższonym stanem glikemicznym, nieprawidłową glikemią na czczo i nietolerancją glukozy. Nieleczona GDM niesie za sobą groźne skutki dla rozwijającego się płodu, tj. niedorozwój narządów czy niewydolność oddechową. Z danych piśmiennictwa wynika, że u kobiet ciężarnych niskie stężenie adiponektyny w pierwszym trymestrze ciąży podwyższa ryzyko rozwinięcia się insulinooporności, a tym samym rozwoju cukrzycy ciążowej (LACROIX i współaut. 2013). Ostatnie badania wskazują, że hipoadiponektynemia u kobiet z GDM związana jest właśnie ze spadkiem ekspresji wysokomultimerycznych form adiponektyny. Autorzy sugerują, że kontrolowanie stosunku poszczególnych izoform adiponektyny do wartości wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI) w okresie ciąży może posłużyć do wczesnego diagnozowania GDM, a normalizacja całkowitego poziomu adiponektyny we krwi ciężarnych do zahamowania rozwoju cukrzycy ciążowej (MATUSZEK i współaut. 2013).

Innym, znanym powikłaniem ciążowym u kobiet jest preeklampsja, określana jako stan przedrzucawkowy. Jest to bardzo groźne powikłanie skutkujące upośledzeniem przepływu krwi w łożysku, co prowadzi do niedotlenienia płodu, wzrostu ciśnienia krwi u ciężarnej i pojawienia się białka w moczu. Badania ELEUTERIO i współaut. (2013) wskazują, że istnieje zależność między poziomem krążącej adiponektyny we krwi ciężarnych kobiet a rozwojem preeklampsji. Podwyższony



Ryc. 4. Rola adiponektyny w różnych stanach patologicznych układu rozrodczego samic.

ne stężenie adiponektyny u tych kobiet koreluje ze wzrostem ciśnienia krwi i insulinowrażliwości, co związane jest między innymi ze stymulującym działaniem adiponektyny na powstawanie tlenku azotu w organizmie.

W ostatnich latach podkreśla się możliwość związku pomiędzy polimorfizmem genu adiponektyny a rozwojem przedwczesnej niewydolności jajników (ang. premature ovarian failure, POF) u młodych kobiet. POF objawia się hipergonadotropizmem i spadkiem produkcji estrogenów, co skutkuje

wczesną menopauzą. Badania YE i współaut. (2013) nie wykazały jednak istotnych różnic pomiędzy różnymi wariantami loci *Sma1* i *Bsml* genu adiponektyny u kobiet z POF, w porównaniu do grupy kontrolnej. Autorzy sugerują jednak, że konieczne są dalsze badania poszerzone o większą i bardziej zróżnicowaną grupę badanych kobiet oraz inne loci genu adiponektyny, ponieważ istnieją przesłanki, że gen adiponektyny mógłby stanowić marker genetyczny POF (Ryc. 4).

## PODSUMOWANIE

Wszystkie zebrane w pracy wyniki doświadczeń wskazują, że adiponektyna nie jest tylko hormonem produkowanym głównie przez tkankę tłuszczową, lecz również przez tkanki rozrodcze samic różnych gatunków, regulując tym samym, auto- lub parakrynnie, funkcję podwzgórza, przysadki i jajnika. Niewątpliwie działanie to zależne jest od modelu doświadczalnego i badanego gatunku samic. Adiponektyna wpływa na uwalnianie gonadoliberyny z podwzgórza, a także reguluje uwalnianie hormonów przysadki. W jajniku kontroluje ekspresję licznych genów i białek zaangażowanych w steroidogenezę i

proliferaację komórek w zależności od działającego czynnika indukującego. Badania ostatnich lat wskazują również na ważną rolę adiponektyny w przebiegu ciąży i rozwoju płodu. Duże znaczenie przypisuje się również adiponektynie w licznych stanach patologicznych, m.in. zespole policystycznych jajników, cukrzycy ciążowej czy preeklampsji. Badania nad rolą adiponektyny w regulacji cyklu oraz schorzeniach kobiet mogą przyczynić się do poznania i opracowania nowych markerów wczesnie diagnozujących zaburzenia układu rozrodczego samic.

## ROLA ADIPONEKTyny W ROZRODZIE SAMIC

### Streszczenie

Tkanka tłuszczowa, poza swoją podstawową funkcją jaką jest magazynowanie energii, wykazuje działanie endokryne. Jest miejscem produkcji bioaktywnych związków nazywanych adipokinami. Jednym z nich jest adiponektyna. Hormon ten jest białkiem o masie 30 kDa składającym się z 4 domen. *APM1* – gen adiponektyny jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 3. Adiponektyna jest obecna we krwi w postaci multimerycznych frakcji. Ekspresja genu i sekrecja adiponektyny zachodzi w wielu tkankach organizmu m.in. w mięśniach, wątrobie, sercu, mózgu czy tkankach rozrodczych. Adiponektyna dzia-

ła przez dwa receptory – AdipoR1 i AdipoR2, które różnią się lokalizacją narządową i sposobem działania. Adiponektyna odgrywa ważną rolę w regulowaniu metabolizmu glukozy i kwasów tłuszczowych oraz wpływa na system naczyniowo-sercowy. Ostatnie badania wskazują, że adiponektyna jest ważnym czynnikiem regulującym rozród. Obecność adiponektyny i jej receptorów wykazano w tkankach rozrodczych, takich jak jajnik. Jest zaangażowana w procesy steroidogenezy i proliferacji pęcherzyków jajnikowych. Adiponektyna oddziałuje również na centralną oś podwzgórze-przysadka-jajnik.

## ROLE OF ADIPONECTIN IN FEMALE REPRODUCTION

### Summary

Adipose tissue except its primary function – energy storage – exhibits endocrine activity. It is the place of production of bioactive compounds named adipokines. One of these is adiponectin. This hormone is a protein with a mass of 30 kDa composed of four domains. *APM1* – gene of adiponectin is located in the long arm of third chro-

mosome. Adiponectin is present in blood in the form of three multimeric fractions. Gene expression and secretion of adiponectin occurs in many tissues in organism, including muscle, liver, heart, brain and reproductive tissues. Adiponectin acts *via* two receptors – AdipoR1 and AdipoR2, which have different organ location and mode of action.

Adiponectin plays an important role in regulating metabolism of glucose and fatty acids and affects the cardiovascular function. Recent studies show that adiponectin is an important factor in female reproduction. Presence of adiponectin and its re-

ceptors was demonstrated in reproductive tissues, such as ovary. The hormone is involved in ovarian follicles steroidogenesis and proliferation, as well as influences the activity of reproductive endocrine axis: hypothalamus-pituitary-ovary.

## LITERATURA

- ARCHANCO M., GOMEZ-AMBROSI J., TENA-SEMPERE M., FRUHBECK G., BURRELL M. A., 2007. *Expression of leptin and adiponectin in the rat oviduct*. J. Histochem. Cytochem. 55, 1027-1037.
- ARITA Y., KIHARA S., OUCHI N., TAKAHASHI M., MAEDA K., MIYAGAWA J. i wsp., 1999. *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 257, 79-83.
- BEHRE C. J., GUMMESSON A., JERNAS M. i współaut., 2007. *Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects with and without the metabolic syndrome*. Metabolism 56, 1022-1028.
- BERNER H. S., LYNGSTADAAS S. P., SPAHR A., MONJO M., THOMMENSEN L., DREVON C. A. i wsp., 2004. *Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 35, 842-849.
- BRIANA D. D., MALAMITSI-PUCHNER A., 2009. *Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines*. Eur. J. Endocrinol. 160, 337-347.
- BRYNHILDSEN J., SYDSJÖ G., BLOMBERG M., CLAESSEN IM, THEODORSSON E., NYSTRÖM F., SYDSJÖ A., JOSEFSSON A., 2013. *Leptin and adiponectin in cord blood from children of normal weight, overweight and obese mothers*. Acta Paediatr. 6, 620-624.
- CAMINOS J. E., NOGUEIRAS R., GAYTAN F., PINEDA R., GONZALEZ C. R., BARREIRO M. L., ET A. L., NOVEL E., CAMINOS J. E., NOGUEIRAS R., GALLEGO R., BRAVO S., TOVAR S., GARCÍA-CABALLERO T. i współaut., 2005. *Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 4276-4286.
- CAMPOS D. B., PALIN M. F., BORDIGNON V., MURPHY B. D., 2008. *The beneficial adipokines in reproduction and fertility*. Int J. Obes. 32, 223-231.
- CARMINA E., 2004. *Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines*. Minerva Ginecol. 56, 1-6.
- CIKOS S., 2012. *Adiponectin and its receptors in preimplantation embryo development*. Vitam. Horm. 90, 211-238.
- CHABROLLE C., TOSCA L., CROCHET S., TESSERAUD S., DUPONT J., 2007a. *Expression of adiponectin and its receptors (Adipo R1 and AdipoR2) in chicken ovary: potential role in ovarian steroidogenesis*. Domest. Anim. Endocrinol. 33, 480-487.
- CHABROLLE C., TOSCA L., DUPONT J., 2007a. *Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis*. Reproduction 133, 719-731.
- CHABROLLE C., TOSCA L., RAME C., LECOMTE P., ROYERE D., DUPONT J., 2009. *Adiponectin increase insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells*. Fertil. Steril. 92, 1988-1996.
- CLARKE K. J., ZHONG Q., SCHWARTZ D. D., COLEMAN E. S., KEMPPAINEN R. J., JUDD R. L., 2003. *Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 312, 945-949.
- DELAIGLE A. M., JONAS J. C., BAUCHE I. B., CORNU O., BRICHARD S. M., 2004. *Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies*. Endocrinology 145, 5589-5597.
- ELEUTERIO N. M., PALEI A. C., RANGEL MACHADO J. S., TANUS-SANTOS J. E., CAVALLI R. C., SANDRIM V. C., 2013. *Relationship between adiponectin and nitrite in healthy and preeclampsia pregnancies*. Clin. Chim. Acta 423, 112-115.
- FASSHAUER M., KLEIN J., NEUMANN S., ESZLINGER M., PASCHKE R., 2001. *Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes*. FEBS Lett. 507, 142-146.
- FASSHAUER M., KRALISCH S., KLIER M. i współaut., 2003. *Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 301, 1045-1050.
- FRUEBIS J., TSAO T. S., JAVORSCHI S. i współaut., 2001. *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 98, 2005-2010.
- FU Y., LUO N., KLEIN R. L., GARVEY W. T., 2005. *Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation*. J. Lipid Res. 46, 1369-1379.
- FURUHASHI M., URA N., HIGASHIURA K. i współaut., 2003. *Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension*. Hypertension 42, 76-81.
- GOLDSTEIN B. J., SCALIA R., 2004. *Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 2563-2568.
- HOYDA T. D., FRY M., AHIMA R. S., FERGUSON A. V., 2007. *Adiponectin selectively inhibits oxytocin neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus*. J. Physiol. 585, 805-816.
- HU E., LIANG P., SPIEGELMAN B. M., 1996. *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. J. Biol. Chem. 271, 10697-10703.
- HUYPENS P. R., 2007. *Leptin and adiponectin regulate compensatory beta cell growth in accordance to overweight*. Med. Hypothes. 68, 1134-1137.
- KADOWAKI K., WAGURI M., NAKANISHI I., MIYASHITA Y., NAKAYAMA M., SUEHARA N. i współaut., 2006. *Adiponectin concentration in umbilical cord serum is positively associated with the weight ratio of fetus to placenta*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91, 5090-5094.
- KADOWAKI T., YAMAUCHI T., 2005. *Adiponectin and adiponectin receptors*. Endocrinology 26, 439-451.
- KASER S., MOSCHEN A., CAYON A. i współaut., 2005. *Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis*. Gut 54, 117-121.
- KATSIKIS I., MOUSLECH T., KOURTIS A., PANIDIS D., GEORGIOPOULOS N. A., 2009. *Oligo-ovulation or anovulation and hyperandrogenemia contribute to the decreased serum adiponectin levels in nor-*

- mal-weight women with PCOS with obesity and insulin resistance.* Fertil Steril. 91, e3.
- KELESIDIS I., KELESIDIS T., MANTZOROS C. S., 2006. *Adiponectin and cancer: a systematic review.* Brit. J. Cancer 94, 1221-1225.
- KERSHAW E. E., FLIER J. S., 2004. *Adipose tissue as an endocrine organ.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 2548-2456.
- KHARROUBI H., RASSCHAERT J., EIZIRIK D.L., CNOP M., 2003. *Expression of adiponectin receptors in pancreatic cells.* Biochem. Biophys. Res. Comm. 312, 1118-1122.
- KIEZUN M., MALESZKA A., SMOLINSKA N., NITKIEWICZ A., KAMINSKI T., 2013. *Expression of adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine pituitary during the oestrous cycle.* Reprod. Biol. Endocrinol. 11, 18.
- KUBOTA N., YANO W., KUBOTA T., YAMAUCHI T., ITOH S., KUMAGAI H., KOZONO H., TAKAMOTO I., OKAMOTO S., SHIUCHI T., SUZUKI R., SATOH H. i współaut., 2007. *Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake.* Cell Metab. 6, 55-68.
- MICHALAKIS M. D., SEGARS J. H., 2010. *The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction;* Fertil Steril. 94, 1949-1957.
- LACROIX M., BATTISTA M. C., DOYON M., MÉNARD J., ARDILOUZE J. L., PERRON P., HIVERT M. F., 2013. *Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus.* Diabet. Care 36, 1577-1583.
- LAGALY D. V., AAD P. Y., GRADO-AHUIR J. A., HULSEY L. B., SPICER L. J., 2005. *Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function.* Mol. Cell Endocrinol. 284, 38-45.
- LEDoux S., CAMPOS D. B., LOPES F. L., DOBIAS-GOFF M., PALIN M. F., MURPHY B. D., 2006. *Adiponectin Induces Periovarulatory Changes in Ovarian Follicular Cells.* Endocrinology 147, 5178-5186.
- LORD E., LEDoux S., MURPHY B. D., BEAUDRY D., PALIN M. F., 2005. *Expression of adiponectin and its receptors in swine.* J. Anim. Sci. 83, 565-578.
- LU M., TANG Q., OLEFSKY J. M., MELLON P. L., WEBSTER N. J., 2008. *Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LbetaT2 gonadotropes.* Mol. Endocrinol. 22, 760-771.
- MAEDA K., OKUBO K., SHIMOMURA I., FUNAHASHI T., MATSUZAWA Y., MATSUBARA K., 1996. *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1).* Biochem. Biophys. Res. Commun. 221, 286-289.
- MAEDA N., TAKAHASHI M., FUNAHASHI T. i współaut., 2001. *PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein.* Diabetes 50, 2094-2099.
- MAILLARD V., UZBEKOVA S., GUIGNOT F., PERREAU C., RAME C., COYRAL-CASTEL S., DUPONT J., 2010. *Effect of adiponectin on bovine granulosa cell steroidogenesis, oocyte maturation and embryo development.* Reprod Biol Endocrinol. 8, 23.
- MATUSZEK B., BURSKA A., LESZCZYŃSKA-GORZELAK B., DONICA H., NOWAKOWSKI A., 2013. *Comparative analysis of adiponectin isoform distribution in pregnant women with gestational diabetes mellitus and after delivery.* Acta Obstet Gynecol Scand. 92, 851-859.
- MAZAKI-TOVI S., KANETY H., PARIENTE C., HEMI R., EFRAITY Y., SCHIFF E. i współaut., 2007a. *Determining the source of fetal adiponectin.* J. Reprod. Med. 52, 774-778.
- MAZAKI-TOVI S., KANETY H., PARIENTE C., HEMI R., WISER A., SCHIFF E., SIVAN E., 2007b. *Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy.* J. Perinatol. 27, 77-81.
- MILLER M., CHO J. Y., PHAM A., RAMSDELL J., BROIDE D. H., 2009. *Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease.* J. Immunol. 182, 684-691.
- MITCHELL M., ARMSTRONG D. T., ROBKER R. L., NORMAN R. J., 2005. *Adipokines: implications for female fertility and obesity.* Reproduction 130, 583-597.
- NAKANO Y., TOBE T., CHOI-MIURA N. H., MAZDA T., TOMITA M., 1996. *Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma.* J. Biochem. 120, 803-812.
- NISHIZAWA H., SHIMOMURA I., KISHIDA K., MAEDA N., KURIYAMA H., NAGARETANI H., MATSUDA M., KONDO H., FURUYAMA N., KIHARA S., NAKAMURA T., TOCHINO Y., FUNAHASHI T., MATSUZAWA Y., 2002. *Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein.* Diabetes 51, 2734-2741.
- OUCHI N., SHIBATA R., WALSH K., 2006. *Cardioprotection by adiponectin.* Trends Cardiovasc. Med. 16, 141-146.
- OUCHI N., PARKER J. L., LUGUS J. J., WALSH K., 2011. *Adipokines in inflammation and metabolic disease.* Nat. Rev. Immunol. 11, 85-97.
- PALIN M. F., BORDIGNON V. V., MURPHY B. D., 2012. *Adiponectin and the control of female reproductive functions.* Vitam. Horm. 90, 239-287.
- PANIDIS D., KOURTIS A., FARMAKIOTIS D., MOUSLECH T., ROUSSO D., KOLIAKOS G., 2003. *Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome.* Hum. Reprod. 18, 1790-1796.
- PARK S. K., OH S. Y., LEE M. Y., YOON S., KIM K. S., KIM J. W., 2004. *CCAAT/enhancer binding protein and nuclear factor- $\kappa$ B regulate adiponectin gene expression in adipose tissue.* Diabetes 53, 2757-2766.
- PINEIRO R., IGLESIAS M. J., GALLEGO R. i współaut., 2005. *Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes.* FEBS Lett. 579, 5163-5169.
- PSILOPANAGIOTI A., PAPADAKI H., KRANIOTI E. F., ALEXANDRIDES T. K., VARAKIS J. N., 2009. *Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain.* Neuroendocrinology 89, 38-47.
- QI Y., TAKAHASHI N., HILEMAN S. M. i współaut., 2004. *Adiponectin acts in the brain to decrease body weight.* Nat. Med. 10, 524-529.
- QIAO L., MACLEAN P. S., SCHAACK J. i współaut., 2005. *C/EBP $\alpha$  regulates human adiponectin gene transcription through an intronic enhancer.* Diabetes 54, 1744-1754.
- RODRIGUEZ-PACHECO F., MARTINEZ-FUENTES A. J., TOVAR S., PINILLA L., TENA-SEMPERE M., DIEGUEZ C., 2007. *Regulation of pituitary cell function by adiponectin.* Endocrinology 148, 401-410.
- SCHERER P. E., WILLIAMS S., FOGLIANO M., BALDINI G., LODISH H. F., 1995. *A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes.* J. Biol. Chem. 270, 26746-2679.
- SIMÓN-MUELA I., NAF S., BALLESTEROS M., VENDRELL J., CEPERUELO-MALLAFRE V., DE LA FLOR M., MEGIA A., 2013. *Gender determines the actions of adiponectin multimers on fetal growth and adiposity.* Am. J. Obstet. Gynecol. 208, 481.e1-481.e7.
- SINGH A., KRISHNA A., 2012. *Effects of adiponectin on ovarian folliculogenesis and steroidogenesis in the vespertilionid bat, Scotophilus heathi.* Gen. Comp. Endocrinol. 178, 502-510.

- SPARKS L. M., PASARICA M., SEREDA O. i współaut., 2009. *Effect of adipose tissue on the sexual dimorphism in metabolic flexibility*. *Metabolism* 58, 1564-1571.
- TABANDEH M. R., HOSSEINI A., SAEB M., KAFI M., SAEB S., 2010. *Changes in the gene expression of adiponectin and adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in ovarian follicular cells of dairy cow at different stages of development*. *Theor. Genet. Anim. Ind. Sci.* 73, 659-669.
- TAKAHASHI M., ARITA T., YAMAGATA K., MATSUKAWA Y., OKUTOMI K., HORIE M., SHIMOMURA I., HOTTA K., KURIYAMA H., KIHARA S., NAKAMURA T., YAMASHITA S., FUNAHASHI T., MATSUZAWA Y., 2000. *Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24, 861-868.
- TOMAS E., TSAO T.-S., SAHA A. K., MURREY H. E., ZHANG C. C., ITANI S. I. i współaut., 2002. *Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by Acp30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99, 16309-11633.
- TOULIS K. A., GOULIS D. G., FARMAKIOTIS D., GEORGIOPOULOS N. A., KATSIKIS I., TARLATZIS B. C., 2009. *Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis*. *Hum. Reprod. Update.* 15, 297-307.
- TRAYHURN P., BEATTIE J. H., 2001. *Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ*. *Proc. Nutr. Soc.* 60, 329-339.
- WAKI H., YAMAUCHI T., KAMON J. i współaut., 2003. *Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin*. *J. Biol. Chem.* 278, 40352-40363.
- WICKHAM E. P. 3rd, TAO T., NESTLER J. E., MCGEE E. A., 2013. *Activation of the LH receptor up regulates the type 2 adiponectin receptor in human granulosa cells*. *J. Assist. Reprod. Genet.* 30, 963-968.
- WOŹNIAK S. E., GEE L. L., WACHTEL M. S., FREZZA E. E., 2009. *Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article*. *Dig. Dis. Sci.* 54, 1847-1856.
- YAMAUCHI T., KAMON J., WAKI H., TERAUCHI Y., KUBOTA N., HARA K., 2001. *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity*. *Nat. Med.* 7, 941-946.
- YAMAUCHI T., KAMON J., MINOKOSHI Y., ITO Y., WAKI H., UCHIDA S. i współaut., 2002. *Adiponectin stimulates glucose utilisation and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase*. *Nat. Med.* 8, 1288-1295.
- YAMAUCHI T., KAMON J., ITO Y. i współaut., 2003. *Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects*. *Nature* 423, 762-769.
- YE Y., PU D., LIU J., LI F., CUI Y., WU J., 2013. *Adiponectin gene polymorphisms may not be associated with idiopathic premature ovarian failure*. *Gene* 518, 262-266.
- ZHANG Y., MATHENY M., ZOLOTUKHIN S., TUMER N., SCARPACE P. J., 2002. *Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of  $\beta$ 3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting*. *Biochim. Biophys. Acta* 1584, 115-122.