

**Monika Predecka, Anna Olszewska,
Katarzyna Skórzyńska-Dziduszko, Teresa Małecka-Massalska**

Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Rola adipokin w zespole metabolicznym, nadwadze i otyłości – praca przeglądowa

Streszczenie: Otyłość typu wisceralnego i towarzyszący jej przewlekły stan zapalny to najpoważniejsze przyczyny chorób serca i naczyń, tak w Polsce jak i w innych krajach wysoko uprzemysłowionych. Trzewna tkanka tłuszczowa wykazuje znacznie zwiększoną aktywność metaboliczną i wydziela w tym stanie szereg substancji humoralnych oraz cytokin (adipokin), które inicjują, wzmacniają oraz przyspieszają rozwój wielu zaburzeń metabolicznych, wśród których wymienić należy głównie zaburzenia lipidowe, nieprawidłowe stężenie glukozy czy też nadciśnienie. Wszystkie wymienione zaburzenia w połączeniu z otyłością wisceralną tworzą zespół metaboliczny.

W odpowiedzi na niestabilny poziom glukozy oraz podwyższone stężenie insuliny we krwi adipocyty wydzielają m.in. adipokiny (np. leptynę, adiponektynę, wisfatynę, rezystynę), które mogą przyczynić się do nasilenia insulinooporności tkanek albo też przeciwnie, zwiększania tolerancji glukozy i insulinooporności.

Celem pracy jest zidentyfikowanie korelacji pomiędzy poziomem poszczególnych adipokin, a indukcją lub inhibicją schorzeń powiązanych z zespołem metabolicznym, otyłością wisceralną i nadwagą.

Słowa kluczowe: adipokiny, zespół metaboliczny, nadwaga, otyłość, insulinooporność

Wstęp

Na całym świecie częstość występowania otyłości i jej powikłań metabolicznych znacznie wzrosły w ciągu ostatnich lat. Według Światowej Organizacji Zdrowia, globalne występowanie otyłości w latach 1980 i 2008 uległo niemal podwojeniu, natomiast dane z roku 2008 wskazują, że ponad 10% osób dorosłych w wieku lat dwudziestu lub więcej było otyłych (www.who). A zatem już z tego prostego zestawienia można wnioskować o wzrostowym charakterze tendencji. Nadwaga i w konsekwencji również otyłość spowodowane są chronicznym brakiem równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem energetycznym a wydatkowaniem energii. Model życia w ciągłym pośpiechu, napędzany wymaganiami społecznymi i ekonomicznymi, spowodował radykalną zmianę diety

i aktywności fizycznej. W wysoko uprzemysłowionych społeczeństwach położono nacisk na efektywną produkcję żywności, niskie koszty i uzyskanie łatwych w przygotowaniu półproduktów żywnościowych, ponieważ to jest oczekiwaniem współczesnego, zapracowanego i szybko żyjącego człowieka. W efekcie zamiast zróżnicowanego, zdrowego jedzenia takiego jak owoce, warzywa, chude mięso i ryby spożywamy wysoko przetworzone, niemal jałowe, pozbawione wartości odżywczych, wysokokaloryczne pokarmy. W rezultacie otyłość jest najszybciej rozwijającym się problemem zdrowotnym na całym świecie. Otyłość, zwłaszcza otyłość trzewna, jest jednym z dominujących czynników ryzyka dla rozwoju zespołu metabolicznego (Carr i in. 2004). Zgodnie z kryteriami IDF (*International Diabetes Federation*) z 2005 roku podstawowym kryterium dla rozpoznania zespołu metabolicznego powinno być przekroczenie pewnej granicznej wartości obwodu talii, charakterystycznego dla określonej grupy etnicznej (Tabela 1). Otyłość zwiększa ryzyko wielu innych stanów patologicznych, charakterystycznych dla obrazu zespołu metabolicznego, w tym oporności na insulinę, cukrzycy typu 2, dyslipidemii czy nadciśnienia. Ponadto liczne dane wskazują, iż tłący się, przewlekły stan zapalny w tkance tłuszczowej może być kluczowym czynnikiem w rozwoju dysfunkcji metabolicznej związanej z otyłością (Lumeng, Saltiel, 2011; Xu i in., 2003).

Głównym zadaniem białej tkanki tłuszczowej (WAT) jest przechowywanie triglicerydów (TG) w trakcie kumulacji energii i uwalnianie kwasów tłuszczowych (FA), gdy wydatek energetyczny przeważa nad spożyciem kalorii. Pomimo, że biała tkanka tłuszczowa uznawana była za metabolicznie nieaktywną, teraz wiemy, że kontroluje metabolizm energetyczny. Kontrola ta odbywa się za pośrednictwem sygnałów endokrynnnych, parakrynnnych i autokrynnnych, które umożliwiają adipocytom regulację metabolizmu komórek tłuszczowych lub innych komórek znajdujących się w komórkach mózgu, wątroby, mięśni lub trzustki (Kim, Mustaid-Moussa, 2000). Adipocyty wydzielają cytokiny zwane adipokinami pełniące specyficzne biologiczne funkcje (Morrison, Farmer, 2000). Z tego względu tkanka tłuszczowa wywiera silny wpływ na procesy fizjologiczne takie jak rozwój i wzrost adipocytów oraz homeostazę energetyczną. Ponadto komórki tkanki tłuszczowej są aktywnie zaangażowane w procesy fizjologiczne takie jak angiogeneza, adipogeneza, rozpad i przekształcanie macierzy zewnątrzkomórkowej, metabolizm związków steroidowych, odpowiedź immunologiczną oraz hemostazę (Bays i in., 2008).

Liczba poznanych i opisanych adipokin rozszerza się szybko, a należą do nich np. leptyna, adiponektyna, rezystyna, serpina, lipokalina-2, PAI-1, RBP4, glikoproteina ZNA-2, waspina, wisfatyna, omentyna czy apelina związane z działaniem ogólnoustrojowym oraz TNF- α , IL-6 i MCP-1, które wykazują aktywność w odpowiedzi immunologicznej lub migracji komórkowej (MacDougald, Burant,

2007). Dlatego też rola niektórych adipokin i ich znaczenie w rozwoju zespołu metabolicznego, nadwadze i otyłości jest intensywnie badana.

Tabela 1. Kryteria zespołu metabolicznego wg IDF (2009)

Obwód w talii zróżnicowany etnicznie (otyłość brzuszna)	
Europejczycy	M ≥ 94 cm, K ≥ 80 cm
Azjaci południowi	M ≥ 90 cm, K ≥ 80 cm
Chińczycy	M ≥ 90 cm, K ≥ 80 cm
Japończycy	M ≥ 85 cm, K ≥ 90 cm
Etniczni mieszkańcy Ameryki Południowej i Środkowej	Jak Azjaci, do momentu ustalenia specyficznych warunków
Afrykanie (południe od Sahary)	Jak Europejczycy, do momentu ustalenia specyficznych warunków
Populacje wschodniośroziemnomorskie i Środkowy wschód (Arabowie)	Jak Europejczycy, do momentu ustalenia specyficznych warunków
Ponad to dwa kryteria z niżej wymienionych:	
Stężenie trójglicerydów	>1,7 mmol/l
Stężenie cholesterolu frakcji HDL	<1,03 mmol/ (M); <1,29 mmol (K)
Ciśnienie tętnicze skurczowe	≥ 130 mmHg
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe	≥ 85 mmHg
Glukoza na czczo	≥ 5,6 mmol/l lub wcześniej rozpoznana cukrzyca

Leptyna

Leptyna jest jednym z najlepiej opisanych białek wydzielanych przez adipocyty. Została ona odkryta i opisana w 1994 roku przez zespół badaczy pod kierunkiem Friedmanna (Zhang i in., 1994). Jest to cytokina o masie cząsteczkowej 16 kDa, zbudowana ze 167 aminokwasów. Nazwa z greckiego *leptos* - szczupły wiąże ją z regulacją metabolizmu energetycznego, ponieważ zwiększa ona wydatkowanie i obniża spożycie energii. Funkcja leptyny została określona na podstawie badań przeprowadzonych na otyłych gryzoniach z defektem podwzgórza (Maffei i in., 1995). Wykazano, że leptyna kontroluje wzrost tkanki tłuszczowej za pośrednictwem jej działania na centralny układ nerwowy. W podwzgórzu, zlokalizowane są ośrodki sytości zawierające neurony wrażliwe na leptynę, stąd też uczucie sytości pojawiające w reakcji na jej obecność we krwi. Można by zatem wnioskować, że im wyższe stężenie leptyny we krwi, tym mniejszy apetyt i przesunięcie równowagi w stronę wydatkowania energii. U osób zdrowych z prawidłową wagą pod wpływem leptyny dochodzi do represji genów enzymów lipogennych i wzrostu ekspresji genów kodujących enzymy szlaku β -oksydacji kwasów tłuszczowych i lipolizy. Poza tym hormon ten poprawia też tolerancję glukozy i wrażliwość tkanek na insulinę.

Nie mniej jednak hiperleptynemii u osób otyłych jest zwykle związana z pojawiającą się leptynoopornością. W wątrobie sygnalizacja leptyną wywołuje zwiększony poziom ekspresji genu PPAR (receptor jądrowy, główny regulator adipogenezy, pełniący dominującą rolę w rozwoju tkanki tłuszczowej). Zatem hiperleptynemii związana z leptynoopornością prowadzi do stłuszczenia wątroby i ektopowej akumulacji lipidów w mięśniach szkieletowych, sercu i trzustce (Unger, 2003). Dlatego właśnie oporność na leptynę uważana jest za istotną przyczynę dysfunkcyjności adipocytów i gromadzenie lipidów w tkankach innych niż tłuszczowa (Unger i in., 1999; Unger, 2003). U osób w starszym wieku występuje utrata anoreksygennej właściwości leptyny, co może być wytłumaczeniem wysokiego poziomu trójglicerydów w wątrobie i w innych tkankach niż tłuszczowa (Wang, 2001).

Adiponektyna

Adiponektyna jest dobrze poznaną, specyficzną adipokiną, która wzmacnia wrażliwość tkanek na insulinę, zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach oraz zmniejsza ekspresję cząstek adhezyjnych w ścianach naczyń, przez co obniża ryzyko odkładania się blaszki miażdżycowej (Kershaw, Flier, 2004).

Stwierdza się niskie stężenie adiponektyny u osobników otyłych, a leczenie tą adipokiną w takich przypadkach zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę, co zostało zbadane na modelu zwierzęcym (Berg i in., 2001). A zatem obniżone stężenie adiponektyny uważa się obecnie za nowy czynnik ryzyka rozwoju takich powikłań zespołu metabolicznego jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i miażdżycy naczyń. Ponadto, należy zwrócić uwagę na obniżony poziom adiponektyny występujący u osób z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą insulinoopornością, w porównaniu do jej poziomu u osób, u których nie występowała insulinooporność (Murakami i in., 2003). Wykazano, że stężenie adiponektyny zmniejsza się w otyłości, cukrzycy typu 2 (T2D) i miażdżycy tętnic, a podanie adiponektyny poprawia parametry metaboliczne w takich przypadkach (Chandran i in., 2003). Dlatego też adiponektyna jest adipokiną, która wywiera korzystny wpływ na komórki docelowe, a jej sekrecja oraz obecność jej receptorów ulega w znacznym stopniu zmniejszeniu u otyłych zwierząt i ludzi, wywołując negatywne skutki. Z badań epidemiologicznych wynika, że niskie stężenie adiponektyny w osoczu u osób w średnim wieku jest czynnikiem predysponującym do rozwoju zaburzeń gospodarki glukozy (Jalovaara i in., 2008).

Rezystyna

Rezystyna jest również specyficznym hormonem, wydzielanym przez komórki tkanki tłuszczowej, ale charakteryzującym się zgoła odmiennym działaniem niż wyżej opisane adipokiny. W badaniach na myszach stwierdzono podniesiony poziom wolnej rezystyny u osobników otyłych co pozytywnie korelowało z występowaniem insulinooporności (Satoh i in., 2004). Natomiast brak rezystyny stanowił czynnik ochronny, przed indukowaną dietą hiperglikemią, a wyrażał się on zwiększeniem aktywności AMPK i zmniejszeniem ekspresji enzymów szlaku glukoneogenezy w wątrobie (Banerjee i in., 2004). Pomimo, że rola rezystyny w prezentowanym modelu zwierzęcym wydaje się być jasna, to w przypadku jej działania na organizm ludzki w dalszym ciągu otrzymujemy sprzeczne doniesienia i dlatego rola tej adipokiny nie jest nadal wyjaśniona. Autorzy różnych prac wykazali ścisły związek pomiędzy poziomem rezystyny a otyłością, insulinoopornością, czy też cukrzycą typu 2 (Vidal-Puig i in., 2001; McTernan i in., 2002a; McTernan i in., 2002b; Wang i in., 2002). Niemniej jednak w innych badaniach wykazano, iż stężenie wolnej rezystyny i ekspresja jej genów w tkance tłuszczowej nie są związane z występowaniem insulinooporności u ludzi (Kielstein i in., 2003; Patel i in., 2003). Rozpatruje się również potencjalne działanie hipertensyjne. Wykazano, że stężenie rezystyny w surowicy krwi jest istotnie wyższe w populacji osób z otyłością trzewną (Musialik, 2011). Udowodniono, iż u myszy ob/ob stężenie rezystyny istotnie koreluje ze stężeniem insuliny, wskaźnikiem insulinooporności oraz stopniem otyłości, co wskazało potencjalne znaczenie tej adipokiny w rozwoju insulinooporności (Way i in., 2001). Wiadomo, że insulinooporność występująca u chorych z zespołem metabolicznym należy, obok otyłości, do czynników zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy oraz powikłań sercowo-naczyniowych (De Luis i in., 2010). W świetle powyższych danych należałoby rozważyć wpływ hiperrezystynemii na rozwój nadciśnienia tętniczego w korelacji z otyłością w mechanizmie insulinooporności.

Zupełnie osobnym zagadnieniem jest znaczenie rezystyny jako czynnika prozapalnego. De Luis i wsp. sugerują wpływ rezystyny na rozwój subklinicznego stanu zapalnego u pacjentów z zespołem metabolicznym (De Luis i in., 2010), jednak wymaga to dalszych badań, aby można było uznać rezystynę za czynnik prozapalny, w przypadku zespołu metabolicznego.

Apelina

Apelina jest cytokiną, której działanie związane jest z funkcjonowaniem wielu układów biologicznych. Po raz pierwszy wyizolowaną ją w 1998 roku z komórek nabłonka gruczołowego żołądka (Tatemoto i in., 1998). Poza istotnym wpływem apeliny na układ sercowo-naczyniowy bardzo ważną jej funkcją jest jej działanie

na układ wewnątrzwydzielniczy. Szczególnie istotną kwestią zdaje się być wpływ tej adipokiny na gospodarkę węglowodanową i jej rola w patogenezie otyłości. Boucher i wsp. stwierdzili, że apelina jest odpowiedzialna między innymi za kontrolę metabolizmu, apetytu, ośrodka łaknienia oraz rozrostu tkanki tłuszczowej (Boucher i in., 2005). Ponadto dowiedziono, iż apelina modyfikuje działanie insuliny, a wręcz ma działanie insulinopodobne, a więc obniża stężenie glukozy w surowicy krwi poprzez zwiększanie jej wchłaniania i zużycia przez komórki mięśni i tkanki tłuszczowej (Dray i in., 2008). Ponadto coraz więcej dowodów wskazuje na to, że apelina jest ważnym regulatorem metabolizmu lipidów. Odbywa się to poprzez zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej i przesunięcie równowagi metabolicznej na stronę konsumpcji energii, co również poprawia wrażliwość tkanek na insulinę (Castan-Laurell i in., 2011). Podkreślić należy silne działanie synergistyczne apeliny z insuliną. W czasie, gdy insulina stymuluje wydzielanie apeliny przez tkankę tłuszczową, apelina odwrotnie – hamuje wydzielanie insuliny przez trzustkę. Rola tej cytokiny w patogenezie otyłości wiąże się również z jej działaniem naczyniotwórczym w obrębie tkanki tłuszczowej, co może być punktem wyjścia do opracowania nowej terapii otyłości.

Wisfatyna

Wisfatyna jest adipokiną, która uczestniczy w homeostazie glukozowej ze względu na jej działanie obniżające poziom glukozy we krwi (Fukuhara i in., 2005). Wisfatyna jest białkiem o masie 52 kDa. Nazwa tej adipokiny pochodzi od faktu, iż jej ekspresja w komórkach trzewnej tkanki tłuszczowej jest wyższa w porównaniu z ekspresją w tkance tłuszczowej podskórnej. W rzeczywistości, poziom wisfatyny w surowicy krwi jest pozytywnie skorelowany z masą trzewnej tkanki tłuszczowej (Fukuhara i in., 2005). Wykazano, że stężenie wisfatyny w surowicy krwi pacjentów otyłych było wyższe w porównaniu do stężenia wisfatyny we krwi pacjentów szczupłych (Zahorska-Markiewicz i in., 2007). Ponadto jest to białko o właściwościach insulinomimetycznych i wiąże się bezpośrednio z receptorem dla insuliny (jednak w miejscu innym niż insulina), co w efekcie powoduje zwiększony wychwyt glukozy. Jednak pomimo podobnego do insuliny powinowactwa wisfatyny do wiązania z receptorem insulinowym w warunkach fizjologicznych, jej stężenie w surowicy jest niższe niż insuliny (na czczo o 10%, po posiłku o 3%), stąd można wnioskować o jej niewielkim wpływie na gospodarkę węglowodanową (Olszanecka-Glinianowicz i in., 2009). Wisfatyna wykazuje zatem wpływ hipoglikemizujący, co może sugerować, iż jej synteza stanowi element odpowiedzi kompensacyjnej na insulinooporność wywołaną dietą lub otyłością. Niestety badania nad powiązaniem poziomu wisfatyny z otyłością przynoszą sprzeczne wyniki, co pozostawia otwarte pole do badań nad tą adipokiną.

Waspina

Waspina jest adipokiną wyizolowaną w 2005 roku z wisceralnej tkanki tłuszczowej szczurów (Hida i in., 2005). Jest to stosunkowo mało znana cytokina, należąca do rodziny inhibitorów proteaz serynowych. U ludzi ekspresja waspiny została jak dotąd wykazana jedynie w tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej tak u osób otyłych jak i z prawidłową masą ciała. Stwierdzono wzrost ekspresji waspiny w tkance tłuszczowej wisceralnej wraz ze wzrostem: BMI, procentowej zawartości tłuszczu w ciele i stężeniem glukozy po dwóch godzinach w OGTT. W podskórnej tkance tłuszczowej stężenie tej adipokiny było dodatnio skorelowane z wartościami WHR i stężenia insuliny w surowicy krwi na czczo (Kling i in., 2006). Ponieważ w dalszym ciągu brakuje danych o relacjach między waspiną a rezystyną czy też TNF- α trudno jest wnioskować, czy działanie wisfatyny należy rozpatrywać jako korzystne czy też nie. Te kwestie pozostają w dalszym ciągu do rozstrzygnięcia.

TNF- α

TNF- α jest cytokiną zapalną, która może przyczyniać się do patogenezy otyłości i insulinooporności. Stwierdzono, że u ludzi ekspresja TNF- α zwiększa się w otyłości i jest dodatnio skorelowana z opornością na insulinę (Hotamisligil i in., 1993). Zaobserwowano, że leczenie z użyciem TNF- α indukuje insulinooporność w tkance tłuszczowej (Ruan, Lodish, 2003), przy czym delecja TNF- α lub jego receptorów poprawia wrażliwość na insulinę u otyłych zwierząt (Uysal i in., 1997). Niemniej jednak korelacja między osoczymym poziomem TNF- α i insulinoopornością jest stosunkowo słaba (Hotamisligil i in., 1993; Miyazaki i in., 2003), a przewlekła neutralizacja TNF- α , pomimo poprawy stanu zdrowia, nie poprawia wrażliwości tkanek na insulinę u osobników zdrowych ale z nadwagą, zespołem metabolicznym i insulinoopornością (Wascher i in., 2011). Wiadomo, że TNF- α jest częścią złożonej sieci czynników stanu zapalnego i jest zdolny do zainicjowania kaskad reakcji obejmujących zarówno synergiczne jak i hamujące aktywności cytokin, które kontrolują ekspresję i syntezę innych cytokin, hormonów i ich receptorów (Illei, Lipsky, 2000), np., TNF- α nie indukuje oporności na insulinę gdy poziom ekspresji IL-6 w tkance tłuszczowej jest obniżony (Sultan i in., 2009).

IL-6

Kolejną cytokiną istotną w rozwoju insulinooporności towarzyszącej otyłości jest IL-6. Stwierdzono, że hipertroficznemu rozrostowi adipocytów towarzyszy zwiększone wytwarzanie IL-6 przez tkankę tłuszczową (Sopasakis i in., 2004). Ekspresja IL-6 w tkance tłuszczowej dodatnio koreluje z insulinoopornością za-

równy *in vivo* jak i *in vitro* (Bastard i in., 2002). Hiperglikemia skutkuje zatem podwyższonym poziomem IL-6, a leczenie IL-6-ą indukuje hiperglikemię i oporności na insulinę u ludzi (Tsigos i in., 1997). Pomimo tych danych bezpośredni związek IL-6 z otyłością, insulinoopornością i zespołem metabolicznym wydaje się być nadal kwestią kontrowersyjną.

Omentyna

Do adipokin zalicza się również białko produkowane głównie przez komórki trzewnej tkanki tłuszczowej – omentynę. Najbardziej prawdopodobną funkcją omentyny wydaje się być zwiększanie insulinooporności tkanek. Na podstawie badań *in vitro* wykazano, że omentyna zwiększa odpowiedź na insulinę poprzez stymulację insulinozależnego wychwyty glukozy zarówno w adipocytach tkanki podskórnej, jak i trzewnej (Yang i in., 2006). Jak można przypuszczać, charakter działania tej adipokiny jest parakryny i opiera się na zwiększeniu wrażliwości tkanek na insulinę oraz stymulacji metabolizmu glukozy, wpływając w ten sposób na dystrybucję tkanki tłuszczowej, przy czym jej działanie na komórki mięśni, wątroby i podskórnej tkanki tłuszczowej jest podobne (Yang i in., 2006). W tym aspekcie rola omentyny jest podobna do funkcji wisfatyny.

Podsumowanie

Tkanka tłuszczowa jest głównym rezerwuarem nadmiaru energii. Ostatnie dziesięciolecie przyniosły jednak weryfikację tego poglądu i dziś już wiemy, że tkanka tłuszczowa okazuje się być największym w naszym organizmie narządem dokrewnym, wydzielającym wiele czynników specyficznych dla adipocytów zwanych adipokinami. Zatem tkanka tłuszczowa może wpływać na funkcjonowanie wielu innych tkanek m. in.: wątroby, mięśni szkieletowych i serca poprzez produkcję wolnych kwasów tłuszczowych, wielu czynników pro- i przeciwzapalnych, i dlatego też pełni kluczową rolę w patogenezie insulinooporności, czy rozwoju dyslipidemii. Jako, że w dalszym ciągu wiele doniesień co do działania poszczególnych adipokin jest sprzecznych, dalsze wyjaśnienie funkcji i mechanizmów wydzielanych przez tkankę tłuszczową substancji biologicznie czynnych doprowadzi do lepszego zrozumienia rozwoju zespołu metabolicznego związaneego z otyłością, oraz może zapewnić nowe podejście terapeutyczne do zapobiegania lub leczenia otyłości i jej powikłań metabolicznych.

Bibliografia

1. Banerjee R.R., Rangwala S.M., Shapiro J.S. Rich, A.S., Rhoades, B., i wsp. (2004), Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*, 303, s. 1195–1198.
2. Bastard J.P., Maachi M., van Nhieu J.T., Jardel, C.; Bruckert, E., i wsp. (2002), Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, s. 2084–2089.
3. Bays H.E., Gonzalez-Campoy J.M., Bray G.A., Kitabchi A.E., Bergman D.A., Schorr A.B. i wsp. (2008), Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6; 343e368.
4. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E. (2001), The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.* 7, s. 947–953.
5. Boucher J., Masri B., Daviaud D. i wsp. (2005), Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146, s. 1764-1771.
6. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L., Kodama K., Retzlaff B.M., Brunzell J.D., i wsp. (2004), Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*, 53, s. 2087–2094.
7. Castan-Laurell I., Dray C., Attane C., Duparc T., Knauf C., Valet P. (2011), Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*, 40, s. 1-9.
8. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. (2003), Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, 26, s. 2442 – 2450.
9. De Luis D.A., Gonzales Sagrado M., Conde R., Aller R., Izaola O. (2010), Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity. *Nutr. Hosp.* 25, s. 630-634.
10. Dray C., Knauf C., Daviaud D. Waged, Boucher J., Buleon M., Cani P. (2008), Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metabol.* 8, s. 437-445.
11. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto, K. i wsp. (2005), Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307, s. 426–430.
12. Hida K., Wada J., Eguchi J. i wsp. (2005), Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulinsensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, s. 10610–10615.
13. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. (1993), Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259, s. 87–91.
14. Illei G.G., Lipsky P.E. (2000), Novel, antigen-specific therapeutic approaches to autoimmune inflammatory diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 12, s. 712–718.
15. Jalovaara K., Santaniemi M., Timonen M., Jokelainen J., Kesaniemi Y.A., Ukkola O. i wsp. (2008), Low serum adiponectin level as a predictor of impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in a middle-aged Finnish population. *Metabolism*, 57, s. 1130 - 1134.
16. Kershaw E.E., Flier J.S. (2004), Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, s. 2548e2556.
17. Kielstein J.T., Becker B., Graf S., Brabant G., Haller H., Fliser D. (2003), Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 42, s. 62–66.
18. Kim S., Moustaid-Moussa N. (2000), Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr*, 130, s. 3110Se3115S.

19. Klötting N., Berndt J., Kralisch S. i wsp. (2006), Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339, s. 430–436.
20. Lumeng C.N., Saltiel A.R. (2011), Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J. Clin. Investig.* 121, s. 2111–2117.
21. MacDougald O.A., Burant C.F. (2007), The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab.* 6, s. 159e161.
22. Maffei M., Fei H., Lee G.H., Dani C., Leroy P., Zhang Y. (1995), Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, s. 6957 - 6960.
23. McTernan C.L., McTernan P.G., Harte A.L., Levick P.L., Barnett A.H., Kumar S. (2002), Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*, 359, s. 46–47.
24. McTernan P.G., McTernan C.L., Chetty R., Jenne K., Fisher F.M., Lauer M.N. i wsp. (2002), Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, s. 2407–2410.
25. Miyazaki Y., Pipek R., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. (2003), Tumor necrosis factor α and insulin resistance in obese type2 diabetic patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27, s. 88–94.
26. Morrison R.F., Farmer S.R. (2000), Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J Nutr*, 130, s. 3116Se3121S.
27. Murakami H., Ura N., Furuhashi M. i wsp. (2003), Role of adiponectin in insulin-resistant hypertension and atherosclerosis. *Hypertens. Res.* 26, s. 705-10.
28. Musialik K. (2011), Czy produkty wisceralnej tkanki tłuszczowej – rezystyna i TNF- α modują wartości ciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 15, 6, s. 347-355.
29. Olszanecka-Glinianowicz M., Kocełak P., Orlik B., Handzlik G., Juszczak Ł. (2009), Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulino oporności. *Endokrynologia, Otyłość i zaburzenia przemiany materii.* 5, 4, s. 236-244.
30. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C., Macphee C.H., Smith S.A. (2003), Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 300, s. 472–476.
31. Ruan H., Lodish H.F. (2003), Insulin resistance in adipose tissue: Direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev.* 14, s. 447–455.
32. Satoh H., Nguyen M.T., Miles, P.D., Imamura T., Usui I., Olefsky J.M. (2004), Adenovirus-mediated chronic “hyper-resistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J. Clin. Investig.* 114, s. 224–231.
33. Sopasakis V.R., Sandqvist M., Gustafson B., Hammarstedt A., Schmelz M., Yang X., Jansson P.A., Smith U. (2004), High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes. Res.* 12, s. 454–460.
34. Sultan A., Strodtzoff D., Robertson A.K., Paulsson-Berne G., Fauconnier J., Parini P. I wsp. (2009), T cell-mediated inflammation in adipose tissue does not cause insulin resistance in hyperlipidemic mice. *Circ. Res.* 104, s. 961–968.
35. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y. i wsp. (1998), Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 251, s. 471-476.
36. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Kyrou I., Defensor R., Mitsiadis C.S., Chrousos G.P. (1997), Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, s. 4167–4170.
37. Unger R.H., Zhou Y.T., Orci L. (1999), Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *PNAS*, 96, s. 2327e2332.

38. Unger R.H. (2003), Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*, 14, s. 398 - 403.
39. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W. (1997), Hotamisligil, G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 389, s. 610–614.
40. Vidal-Puig A., O’Rahilly S. (2001), Resistin: A new link between obesity and insulin resistance? *Clin. Endocrinol.* 55, s. 437–438.
41. Wang Z.W., Pan W.T., Lee Y., Kakuma T., Zhou Y.T., Unger R.H. (2001), The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of aging. *FASEB J*, 15, s. 108 - 114.
42. Wang H., Chu W.S., Hemphill C., Elbein S.C. (2002), Human resistin gene: Molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, s. 2520–2524.
43. Wascher T.C., Lindema J.H., Sourij H., Kooistra T., Pacini G., Roden M. (2011), Chronic TNF- α neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in “healthy” men with metabolic syndrome. *Mol. Med.* 17, s. 189–193.
44. Way J., Gorgun C., Tong Q. i wsp. (2001), Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxime proliferator-activator receptor gamma agonist. *J. Biol. Chem.* 276, s. 25651-25653.
45. World Health Organization. Obesity and Overweight. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (data odczytu: 05.05. 2013).
46. Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J. i wsp. (2003), Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 112, s. 1821–1830.
47. Yang R.Z., Lee M.J., Hu H. i wsp. (2006), Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290, s. E1253-E1261.
48. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Janowska J., Kocelak P., Semik-Grabarczyk E., Holeccki M. i wsp. (2007), Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism*, 56, s. 1131-1134.
49. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. (1994), Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, s. 425–432.

Liczba znaków ze spacjami: 29 484