

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Ivana Gradiški**

6598/N

**ADIPOKINI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Modul:** Imunologija za nutricioniste

**Mentor:** izv. prof. dr.sc. Lidija Šver

**Zagreb, 2016.**

## DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski studij Nutricionizam  
Zavod za biokemijsko inženjerstvo  
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

### ADIPOKINI

*Ivana Gradiški, 6598/N*

**Sažetak:** Bijelo masno tkivo se dugo vremena smatralo samo pasivnim spremištem energije, no u zadnjih dvadesetak godina masno tkivo je prepoznato kao vrlo aktivan endokrini i metabolički organ koji stvara i izlučuje bioaktivne peptide, adipokine, koji moduliraju apetit, potrošnju energije, osjetljivost na inzulin, endokrini i reproduktivni sustav, koštani metabolizam. Nadalje, adipokini sudjeluju u regulaciji upalnih procesa i imunskih odgovora te se na temelju toga mogu podijeliti na proupalne i protuupalne adipokine. Adipokine ne stvaraju samo adipociti već i druge stanice prisutne u masnom tkivu. Smatra se da proupalni adipokini sudjeluju u razvoju otpornosti na inzulin te povećanju rizika od kardiovaskularnih bolesti.

**Ključne riječi:** bijelo masno tkivo, adipokini, imunitet, upala, osjetljivost na inzulin

**Rad sadrži:** 30stranica, 5 slika, 1 tablica, 131 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u:** Knjižnica  
Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** *Izv. prof. dr.sc. Lidija Šver*

**Rad predan:** srpanj, 2016.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
Undergraduate studies Nutrition  
Department of Biochemical Engineering  
Laboratory for Biology and Microbial Genetics

### ADIPOKINES

*Ivana Gradiški, 6598/N*

**Abstract:** White adipose tissue was considered as a passive energy storage, but in last twenty years, adipose tissue has been recognised as a highly active endocrine and metabolic organ that produces and secretes bioactive peptides, adipokines, that modulate appetite, energy consumption, insulin sensitivity, endocrine and reproductive system, and bone metabolism. Furthermore, adipokines are involved in the regulation of inflammatory and immune responses, and based on that they can be divided in pro-inflammatory and anti-inflammatory adipokines. Adipokines are produced not only by adipocytes but also from other cell present in the adipose tissue. It is believed that pro-inflammatory adipokines are involved in the development of insulin resistance and increased risk of cardiovascular disease.

**Keywords:** white adipose tissue, adipokines, immunity, inflammation, insulin sensitivity

**Thesis contains:** 30 pages, 5 figures, 1 tables, 131 references

**Original in:** Croatian

**Final work in printed and electronic (pdf format) version is deposited in:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** dr.sc. *Lidija Šver*, Associate Professor

**Thesis delivered:** July, 2016.

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Adipokini.....	2
2.2.1. Leptin.....	3
2.1.2. Adiponektin .....	8
2.1.3. Rezistin.....	10
2.1.4. Apelin .....	11
2.1.5. Interleukin-6 .....	13
2.1.6. Omentin .....	14
2.1.7. Čimbenik nekroze tumora- $\alpha$ .....	16
3. ZAKLJUČAK .....	18
4. LITERATURA.....	19

# 1. UVOD

Masno tkivo se se originalno smatralo pasivnim spremištem energije, mehaničkim i toplinskim izolatorom te regulatorom termogeneze (Trayhurn i Beattie, 2001). Danas se masno tkivo smatra aktivnim sekrecijskim organom koji šalje te odgovara na signale koji moduliraju apetit, potrošnju energije, osjetljivost na inzulin, endokrini i reproduktivni sustav, koštani metabolizam te upale i imunitet (Fantuzzi, 2005) te je ono najveći endokrini organ koji izlučuje stotine hormona i citokina (Smitka i Marešová, 2015). Ono sintetizira i izlučuje raznolike bioaktivne peptide, adipokine, koji djeluju i autokrino/parakrino i endokrino (Proenca i sur., 2014). Potkožno i visceralno masno tkivo čine glavna adipocitna spremišta, dok su ostala raspoređena po različitim organima poput srca, jetre i bubrega (Kwon i Pessin, 2013). Nadalje, visceralno i potkožno masno tkivo se morfološki i funkcionalno razlikuju. Visceralno masno tkivo stvara više proupalnih citokina, dobro je prokrvljeno i inervirano, osjetljivije je na lipolizu te je veća infiltracija makrofaga, T limfocita i stanica prirodnih ubojica (engl. *natural killer cells*, NK cells) (Smitka i Marešová, 2015). Masno tkivo, osim diferenciranih zrelih adipocita, sadrži i druge tipove stanica, među kojima su imunosne stanice (makrofagi, limfociti, mastociti, granulociti) te endotelne stanice i fibroblasti (Fève i sur., 2016).

Interes za funkcionalnu ulogu masnog tkiva nastao je primarno zbog epidemijskog vala pretilosti u različitim suvremenim društvima (Proenca i sur., 2014). Proupalne molekule koje stvara masno tkivo smatraju se aktivnim sudionicima u razvoju inzulinske rezistencije te povećavaju rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti povezanih sa pretilosti (Fantuzzi, 2005). Pretilost uzrokuje promjenu subtipova makrofaga adipoznom tkivu od M2 prema M1 aktivaciji što dovodi do viših razina proupalnih adipokina koji induciraju inzulinsku rezistenciju (Lumeng i sur., 2007).

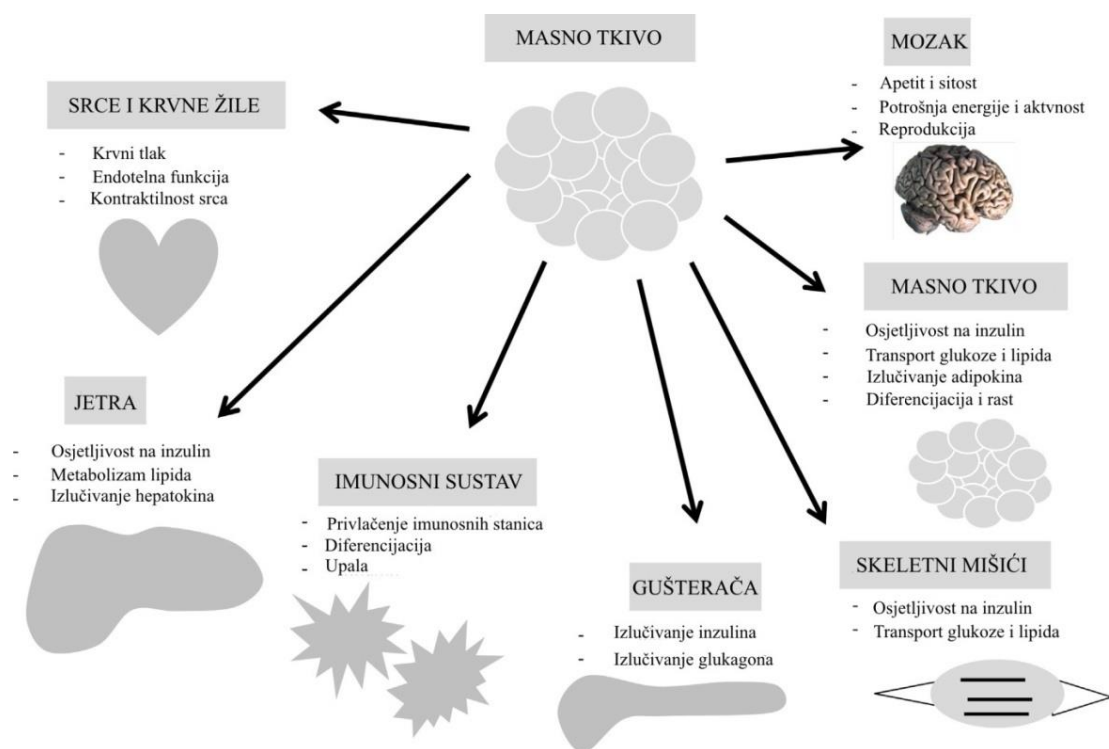
Ovaj rad će se osvrnuti na nekoliko adipokina, proupalnih i protuupalnih, na način i mjesto njihova nastanka te kako utječu na funkcije organizma.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Adipokini

Adipokini ili adipocitokini (grčki *adipo-*, masnoća, *cytos-*, stanica, a *-kinos*, pokret) su citokini (stanični signalni proteini) koje otpušta masno tkivo. Prvi adipokin, leptin, otkriven je 1994. godine. Od tada, otkriveno je stotine adipokina. Većina adipokina ne nastaje u zrelim adipocitima već u drugim stanicama (Fain i sur., 2004). Neke od njih, poput leptina i adiponektina, primarno stvaraju adipociti, iako su prisutni i u drugim tkivima. S druge strane, neki, poput čimbenika nekroze tumora  $\alpha$ , uglavnom nastaju u drugim tkivima i organima, bez obzira na njegovu visoku razinu u masnom tkivu (Falcao-Pires, 2012).

Adipokini sudjeluju u regulaciji metabolizma glukoze i lipida, energetske homeostaze, prehrambenog ponašanja, osjetljivosti na inzulin, upale, imunosti, adipogeneze, žilne funkcije i koagulacije (Romacho i sur., 2014). Postoji velika raznolikost između adipokina po proteinskoj strukturi te funkciji. Oni obuhvaćaju klasične citokine, kemokine, proteine alternativnog sustava komplemenata, zatim proteine uključene u vaskularnu homeostazu, regulaciju krvnog tlaka, metabolizma lipida, homeostazu glukoze te angiogenezu (Trayhurn i sur., 2006). Posljedica lučenja tako širokog raspona proteinskih signala i čimbenika je ta da bijelo masno tkivo intenzivno komunicira sa ostalim organima uključujući mozak, srce i krvne žile, gušteraču, jetru, skeletne mišiće, imunski sustav, pa i samo masno tkivo (Slika 1). Disregulacija adipokina prisutna je u pretilosti, šećernoj bolesti tipa 2 te kardiovaskularnim bolestima. Adipokini se klasificiraju kao proupalni i protuupalni adipokini s obzirom na njihov utjecaj na upalne procese u masnom tkivu (Kwon i Pessin, 2013).

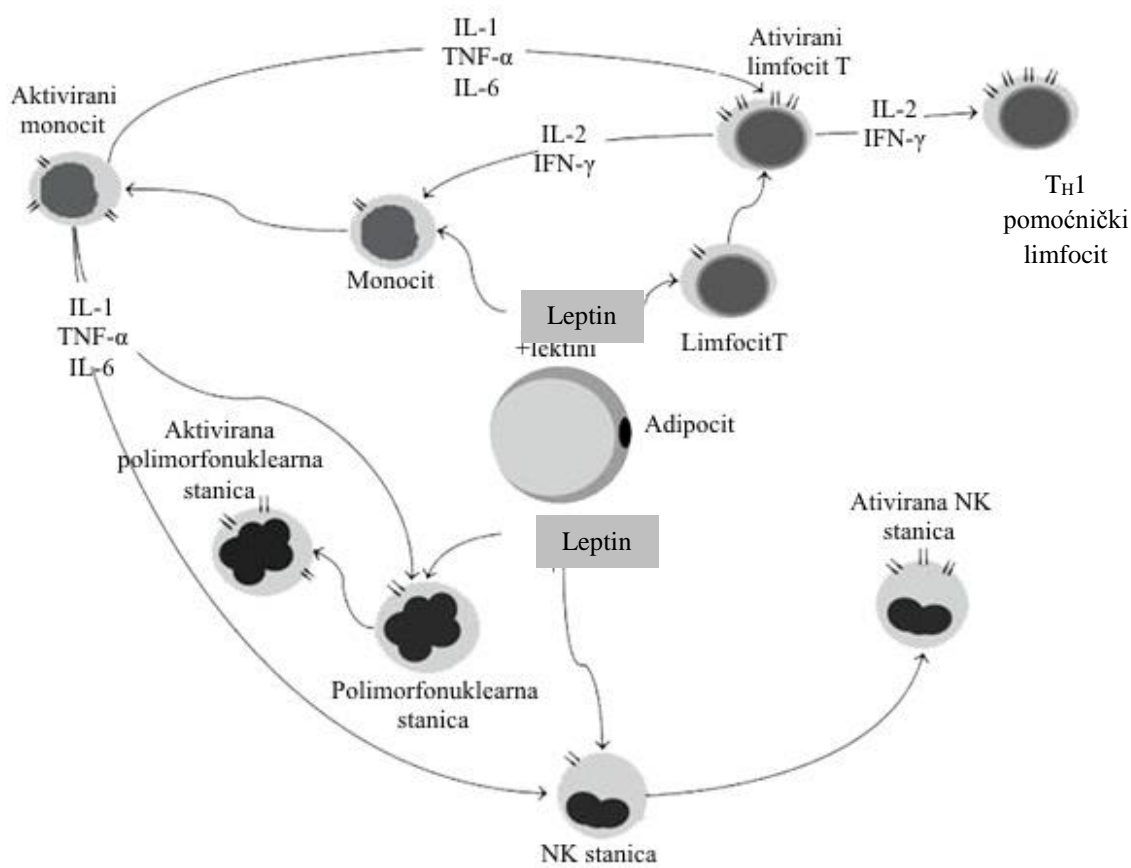


Slika 1. Regulacija brojnih bioloških funkcija od strane adipokina (Fève i sur., 2016)

### 2.2.1. Leptin

Tijekom normalne prehrane, leptin signalizira mozgu da je dostupan višak energije za različite biološke procese, uključujući i imunski odgovor. Tijekom restrikcije unosa energije, razina leptina je niska, te je imunski odgovor oslabljen (Paz-Filho i sur., 2012). Leptin djeluje kao veza između imunskog odgovora  $T_H1$  pomoćničkih stanica (Slika 2) i nutritivnog statusa, i neadekvatna tjelesna masa (i pretilost i malnutricija) može bitno utjecati na funkcije imunskih stanica, kako prirodnog tako i stečenog imunskog odgovora (Bernotiene i sur., 2006).

Leptin ima strukturalnu homologiju sa citokinima iz dugolančane spiralne obitelji koja uključuje interleukine IL-6, IL-11, IL-12 te onkostatina M. Leptinski receptor Ob-R, ima strukturne sličnosti sa članovima klase I superfamilije citokinskih receptora (gp130), koja uključuje receptore za IL-6 leukocitni inhibicijski čimbenik (engl. *leukocyte inhibitory factor*, LIF) i čimbenik poticanja granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF). Ob-R je izražen na neutrofilima, monocitima, makrofagima, subpopulacijama T i B limfocita, mast stanicama, dendritičkim stanicama (engl. *dendritic*



**Slika 2.** Uloga leptina u aktivaciji stanica imunskog odgovora (Fernández-Riejos i sur., 2010)

*cells*, DC) i stanicama prirodnim ubojicama (engl. *natural killer cells*, NK cells) (La Cava i Matarese, 2004). Postoji nekoliko izoformi leptinskog receptora, a Ob-Rb je jedini dugački oblik, koji sadrži istaknutu citoplazmatsku regiju koja sadrži nekoliko motiva potrebnih za prijenos signala i sposoban je aktivirati put Janus kinaze-transkripcijskih čimbenika iz porodice STAT (engl. *Janus kinase-signal transducers and activators of transcription*, JAK-STAT). Ostale, kratke izoforme su uključene u posredovanje djelovanja leptina u mozgu i perifernim organima (Paz-Filho i sur., 2012).

Leptin se veže za svoje receptore na makrofagima i monocitima, te poboljšava fagocitozu regulacijom oksidativnog stresa (Slika 3). Također potiče sintezu eikozanoida i dušičnog oksida, djeluje kao kemoatraktant, povećava izlučivanje citokina, poput IL-1RA, IL-1, IL-6, čimbenika nekroze tumora  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) i CC-kemokin liganda, te sprječava apoptozu (Batra i sur., 2010). Leptin također aktivira makrofage putem ciljane molekule rapamicin kinaze sisavaca (engl. *mammalian Target of Rapamycin*, mTOR),



proteina koji regulira stanični rast, proliferaciju stanica, njihovu pokretljivost, sintezu proteina i transkripciju (Paz-Filho i sur., 2012). Na eozinofilima, leptin potiče izražaj adhezijskih molekula i CD18, povećava kemokinezu, te stimulira otpuštanje upalnih citokina IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, onkogen- $\alpha$  povezan s rastom i monocitni kemoatraktant protein-1 (engl. *monocyte chemoattractant protein-1* - MCP1), koji je poznat kao kemoatraktant za infiltraciju monocita/makrofaga (Rafail i sur., 2008). Na dendritičkim stanicama (engl. *dendritic cell*, DC), leptin povećava izražaj citokina, poput IL-6 i TNF- $\alpha$ , molekula na površini, poput CD1a i CD80 te smanjuje stopu apoptoze. Također inducira morfološke i funkcionalne promjene unutar dendritičkih stanica, usmjeravajući ih prema T<sub>H</sub>1 odgovoru (Steiner i Romankovsky, 2007). Mast stanice također izražavaju Ob-R, i leptin vjerojatno na njih djeluje parakrino i/ili autokrino (Otero i sur., 2006). Na polimorfonuklearnim stanicama leptin potiče kemoatrakciju te proizvodnju reaktivnih kisikovih radikala (engl. *reactive oxygen species*, ROS) preko mehanizama koji vjerojatno uključuju interakcije s monocitima. Leptin doprinosi razvoju, diferencijaciji, aktivaciji, proliferaciji i citotoksičnosti NK stanica (Martin-Romero i sur., 2000). Konačno leptin doprinosi razvitku NK stanica, njihovoj diferencijaciji, aktivaciji, proliferaciji te citotoksičnosti.

Leptin održava parenhim timusa preko direktnog anti-apoptičnog učinka na T limfocite stimulacijom ekspresije IL-7, čimbenika rasta timocita na medularnim epitelnim stanicama timusa (Fernandez-Riejos i sur., 2010). Nadalje, leptin utječe na aktivaciju T limfocita (Paz-Filho i sur., 2012). On inhibira proliferaciju memorijskih T limfocita (CD4+CD45RO+), ali stimulira proliferaciju nativnih T limfocita (CD4+CD45RA+). To znači da leptin polarizira proizvodnju T<sub>H</sub>0 citokina prema proupalnom (T<sub>H</sub>1 odgovor, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL2, IL12 i sam leptin), radije nego protuupalnom fenotipu (T<sub>H</sub>2, IL-4, IL-10) (Tschöp i sur., 2010). Nadalje, leptin može smanjiti broj CD4+CD25 T<sub>reg</sub> stanica, male subpopulacije CD4+ T limfocita koje kontroliraju perifernu imunosnu toleranciju, i spriječavaju neprikladne imunosne odgovore, poput alergije i autoimunosti. Obično T<sub>reg</sub> stanice utječu na aktivaciju stanica urođene imunitete te moduliraju odgovor izvršnih T limfocita. U životinjskim modelima s kroničnim manjkom leptina ili Ob-R, postotak, apsolutni broj i aktivnost T<sub>reg</sub> stanica je povećan, što rezultira otpornošću na autoimune bolesti. Kada se leptin nadomjesti, broj T<sub>reg</sub> stanica se vraća na razinu pronađenu kod miševa divljeg tipa. Sličan učinak je i kod ljudi (Paz-Filho i sur., 2012). Primjena leptina također može stimulirati proliferaciju B limfocita, NK-T i CD8+ T limfocita, te povećati odziv citokina. Interakcije između leptina i citokina su dvosmjerne, i oboje mogu stimulirati jedni druge (Slika 3) (Paz-Filho i sur., 2012). Osnovna uloga leptina na stanice urođene i stečene imunitete prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1.** Djelovanje leptina na urođenu i stečenu imunost (Paz-Filho i sur., 2012)

Urođena imunost		Stečena imunost	
Monociti/makrofagi	↑ fagocitoza ↑ proliferacija ↑ IL-1, IL-6, TNF	Timociti	↑ sazrijevanje ↓ apoptoza
Monociti	↑ ekspresija biljega aktivacije ↑ ekspresija površinskih biljega	Naivni T limfociti	↑ proliferacija ↓ apoptoza
Makrofagi	↑ eikozanoidi, NO, LB4, CTA1, COX-2	Memorijski T limfociti	↓ proliferacija
Neutrofili	↑ Formiranje i otpuštanje ROS ↑ Kemotaksija ↓ Apoptoza ↑ Ekspresija CD11b	Aktivacija T <sub>H1</sub> stanica	↑ IgG2a prijelaz ↑ TNF- $\alpha$ , ↑ INF- $\gamma$
Eozinofili	↑ Adhezijske molekule ↑ Kemokineza ↑ Otpuštanje IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8	Inhibicija T <sub>H2</sub> stanica	↓ IgG1 prijelaz
Dendritičke stanica	↑ IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ↑ Sazrijevanje ↓ Apoptoza	T <sub>reg</sub> stanice	↑ Anergija ↑ Hipoodziv
Stanice prirodne ubojice	↑ proliferacija, sazrijevanje ↑ Diferencijacija, aktivacija, citotoksičnost	B limfociti NKT stanice	↓ Apoptoza ↑ Proliferacija

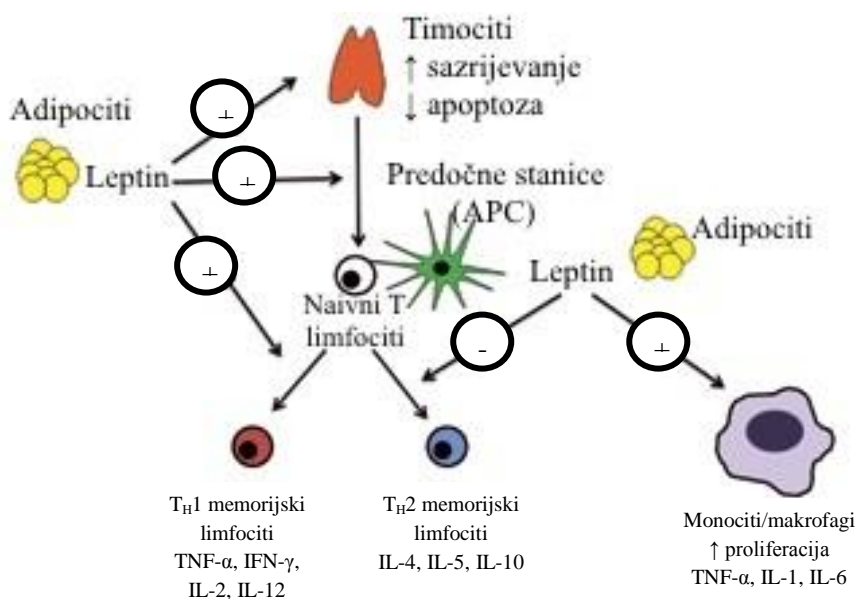
IL: interleukin; NO: dušikov oksid (engl. *nitric oxide*); LB4: leukotrien B4; CAT1: kolesterol aciltransferaza 1; COX-2: ciklooksigenaza-2; TNF: čimbenik nekroze tumora; ROS: reaktivni kisikovi radikali; INF: interferon

Kod ljudi urođeni manjak leptina (Farooqi i sur., 2002) vodi prema povećanoj osjetljivosti na infekcije s povećanim rizikom smrtnosti tijekom djetinjstva. Urođeni manjak leptina povezan je sa smanjenjem CD4<sup>+</sup> T limfocita, i s povećanjem broja CD8<sup>+</sup> T i B limfocita, kao i izraženim smanjenjem broja naivnih T limfocita i povećanjem broja memorijskih T limfocita. Nadalje, limfociti pokazuju smanjen proliferacijski odgovor i smanjenu proizvodnju citokina kao odgovor na više podražaja, s poništenjem IFN- $\gamma$  sekrecije, te prevladava T<sub>H</sub>2 fenotip citokina (Farooqi i sur., 2002). No, ti imunski nedostaci nisu obavezne značajke pacijenata s mutacijom leptinskog gena, već imunski profil vjerojatno ovisi o genotipu i genetskoj izražajnosti (Paz-Filho i sur., 2009).

Pretilost, osobito visceralna debljina, smatra se upalnom bolesti, s obzirom da je masno tkivo sposobno proizvoditi proupalne citokine ili surađivati s drugim tkivima u njihovoj proizvodnji (Wajchenberg i sur., 2009). Hiperleptinemija je povezana s proupalnim odgovorima i s kroničnim sub-upalnim stanjem opaženim u pretilosti. S jedne strane, leptin potiče proizvodnju upalnih citokina, a s druge strane citokini poput IL-6 i TNF- $\alpha$  potiču njegovu proizvodnju u masnom tkivu (Paz-Filho i sur., 2012). Povećana otpornost na leptin, povezana s visokom razinom slobodnih masnih kiselina i upalnih citokina, može pridonijeti smanjenju lipidne oksidacije u organima osjetljivim na inzulin, što može dovesti do akumulacije lipida (lipotoksičnosti) te otpornosti na inzulin (Zhang i Zhang, 2010). Nadalje, leptin potiče unos kolesterola od strane makrofaga, zatim angiogenezu, agregaciju trombocita, potiče oksidativni stres u endotelnim stanicama i inhibira opuštanje krvnih žila, čime povećava rizik od aterosleroze (Rasouli i Kern, 2008). U ljudi, leptin je neovisni čimbenik rizika za koronarne bolesti, i njegove razine su u korelaciji sa C-reaktivnim proteinom, trigliceridima plazme i razinama glukoze u plazmi natašte (Wallace i sur., 2001).

Razine leptina se brzo povećavaju pri uvjetima akutne upale, kao što je kolecistektomija, akutna infekcija i sepsa, osobito omiljeni od strane citokina, poput TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 $\beta$  (Fernandez-Riejos i sur., 2010). Leptin je kritični čimbenik u otpornosti domaćina i u njegovoj odsutnosti, povećavaju se oštećenja organa uzrokovana sepsom, dok je funkcija neutrofila smanjena. Zatim, postoji i važna uloga leptina u središnjem živčanom sustavu (engl. *central nervous system*, CNS) u regulaciji preživljavanja i sustavnog imunskog odgovora u sepsi. Selektivno davanje leptina u CNS kontrolira sustavni imunski odgovor na funkcionalno bitan način sa značajnom zaštitom od sepse (Paz-Filho i sur., 2012).

Postoji veliki broj dokaza o povezanosti leptina i povećanog rizika i od kroničnih upala i autoimunih bolesti. Razina leptina u serumu je povećana u velikom broju upalnih stanja (Paz-Filho i sur., 2012).



**Slika 3.** Leptin i imunski sustav (Paz-Filho i sur., 2012)

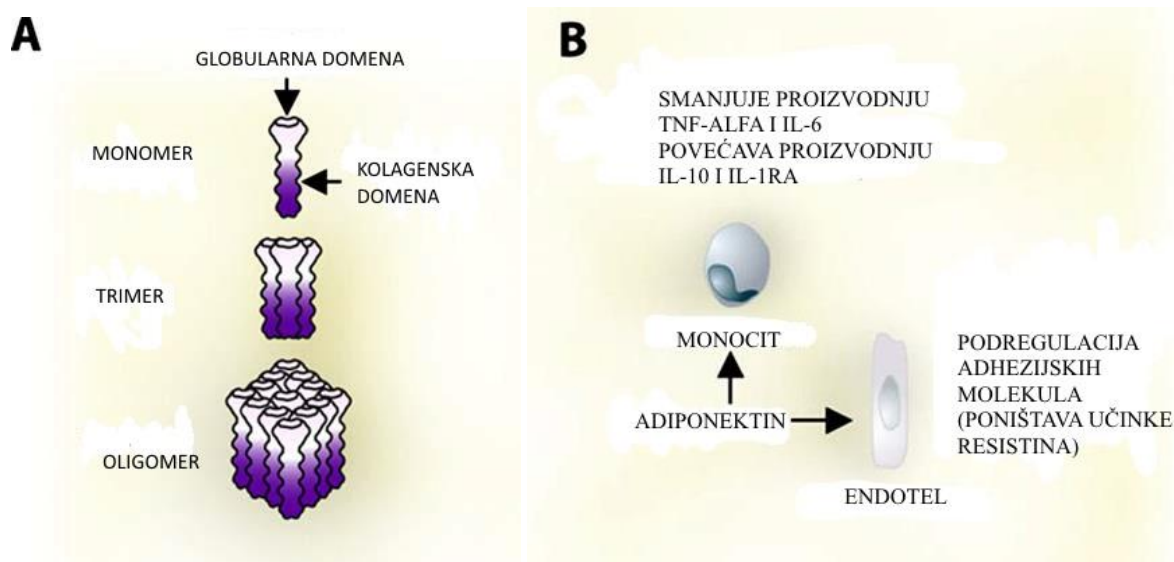
### 2.1.2 Adiponektin

Adiponektin je adipocitokin otkriven 1995., proteinski hormon koji modulira brojne metaboličke procese uključujući i regulaciju glukoze i oksidaciju masnih kiselina. Najobilniji je genski proizvod masnog tkiva, a prisutan je u koncentraciji od oko 0,01 % ukupnih plazmatskih proteina čime je jedan od najzastupljenijih hormona u plazmi. Gen koji kodira adiponektin nalazi se na kromosomu 3q27, a molekula se sastoji od 244 aminokiseline. Postoje četiri različite regije adiponektina: prva je kratki signalni odsječak koji usmjerava izlučivanje hormona iz stanice; druga regija je vrsno specifična; treća regija se sastoji od 65 aminokiselina i strukturno slični kolagenskim proteinima, a četvrta regija je globularna domena slična C1q komponenti komplementa.

Adiponektin se u adipocitima pretvara u multimerne oblike koji se izlučuju u plazmu i sastavljeni su od jedne ili više osnovnih jedinica (Slika 4A), cirkuliraju kao trimer, heksamer i obliku oligomera visoke molekularne mase (engl. *high molecular weight form*) (Kwon i Pessin, 2013). U normalnih osoba, glavni izvor adiponektina je masno tkivo (Nishida i sur., 2007), iako ga stvaraju i drugi organi poput koštane srži, stanica koje formiraju kosti, fetalnog tkiva, miocita te žlijezda slinovnica (Brochu-Gaudreau i sur., 2010). Razine adiponektina u plazmi uglavnom su od 5 do 10 µg/mL, što je otprilike 0,01% svih proteina u plazmi (Rosen i Spiegelman, 2006). No, razina adiponektina se ne povećava s povećanjem masnog tkiva kao

kod leptina. Baš suprotno, postoji tendencija za smanjenu razinu adiponektina kod pretilih pojedinaca i povećana razina kod osoba s anoreksijom nervosom (Chandran i sur., 2003; Pannacciulli i sur., 2003).

Adiponektin se veže na tri tipa receptora: AdipoR1 (izražen posvuda, ali posebno u skeletnim mišićima), AdipoR2 (pretežno u jetri) (Yamauchi i sur., 2003) i T-kadherin (Hug i sur., 2004). Adiponektin, preko aktivacije AMP ovisne protein kinaze (AMPK), povećava osjetljivost na inzulin, oksidaciju masnih kiselina te smanjuje sintezu glukoze u jetri i drugim tkivima (Tomas i sur., 2002; Yamauchi i sur., 2002). Nadalje, adiponektin ima i protuupalna svojstva koja se postižu preko supresije transkripcijskog čimbenika NF- $\kappa$ B (engl. *nuclear factor kappa B*, NF- $\kappa$ B) u makrofagima i monocitima. Nadalje, koči pretvaranje makrofaga u pjenaste stanice i smanjuje oksidaciju LDL-a. U oba slučaja, supresija NF- $\kappa$ B zaustavlja procese izazvane TNF- $\alpha$  (Mattu i Randeva, 2013). Adiponektin također promiče diferencijaciju protuupalnih M2 makrofaga i potiče fagocitozu apoptotičnih stanica (Takemura i sur., 2007). Adiponektin potiče izlučivanje protuupalnog citokina interleukina-10 (IL-10) u ljudskim makrofagima čime se povećava ekspresija tkivnog inhibitora metaloproteinaze-1 (Kumada i sur., 2004). Akutno liječenje adiponektinom aktivira otpuštanje TNF $\alpha$  i IL-6 preko NF- $\kappa$ B te aktivacije izvanstanične-signal-regulirane-kinaze 1/2 (engl. *extracellular-signal-regulated kinases 1/2*, ERK1/2) što naknadno uzrokuje indukciju IL-10 (Park i sur., 2007). Nadalje modulira aktivaciju T limfocita i upalnu funkciju NK stanica. Adiponektinski receptori izraženi su na površini ljudskih T limfocita nakon stimulacije antigenom te posreduju apoptozu antigen specifičnih T limfocita što rezultira suzbijanjem širenja antigen specifičnih T limfocita (Wilk i sur., 2011). Osim toga, adiponektin potiskuju proizvodnju interferona gama (IFN- $\gamma$ ) posredovanu Toll-like receptorima (TLR) u NK stanicama (Wilk i sur., 2013). Pa tako adiponektin može potisnuti razvoj ateroskleroze, masne jetre i jetrene fibroze (Okamoto i sur., 2002; Xu i sur., 2003).



**Slika 4.** A) struktura adiponektina; B) djelovanje adiponektina na monocite/makrofage i endotelne stanice (Fantuzzi, 2005)

### 2.1.3. Rezistin

Rezistin je član obitelji proteina koji su pronađeni u upalnim zonama (engl. found in inflammatory zones, FIZZ), također nazvane rezistin-srodne molekule (engl. resistin-related molecules, RELMs) (Pappa i sur., 2013). Svaki od tih proteina ima prepoznatljivu raspodjelu u tkivima. FIZZ1/RELMA je pronađen u plućima miševa pri alergijskim upalama, no ljudski homolog još nije identificiran. FIZZ2/RELMB je izražen većinom u tankom crijevu i u epitelnim mukoznim stanicama, a FIZZ3/rezistin je izražen u bijelom masnom tkivu glodavaca kao dimer (Bokarewa i sur., 2005). Ljudski rezistin ima 59% -tnu homologiju s onim u glodavaca, ali postoji znatna razlika u raspodjeli u tkivima i funkciji (Boström i sur., 2009).

Rezistin je kodiran *RETN* i *RSTN* genima koji se nalaze na kromosomu 19p13.3. Sastoji se od 108 aminokiselina (kao pre-peptid) i cirkulira u krvi kao heksamer i trimer. Heksamer se nalazi u većim količinama no on je manje aktivan od trimera koji snažno potiče inzulinsku rezistenciju (Kwon i Pessin, 2013). Ekspresija gena za rezistin potaknuta je sa C/EBP, važnim proteinskim transkripcijskim čimbenikom koji se veže za CCAAT odsječak na promotoru gena (engl. *CCAAT-enhancer-binding proteins*, C/EBP) čime se regulira diferencijacija adipocita, a potisnuta je receptorom aktivatorom proliferacije peroksisoma  $\gamma$  (engl.

*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR- $\gamma$ ) izravnim vezanjem tih transkripcijskih faktora na rezistinski promotor (Bokarewa i sur., 2005).

Korelacija između razine rezistina u serumu i upalnih pokazatelja, uključujući IL-6, leptina, TNF- $\alpha$  topljivog receptora 2 i C-reaktivnog proteina (CRP), opažena je kod bolesnika s upalom, pretilošću i onih koji imaju šećernu bolest tipa 2 (McTernan i sur., 2002). Nadalje, rezistin potiče proizvodnju i otpuštanje TNF- $\alpha$  i IL-6 u ljudskim mononuklearnim stanicama periferne krvi te otpuštanje TNF- $\alpha$  i IL-12 u ljudskim makrofagima (Pappa i sur., 2013). Zatim, potiče vaskularnu upalu preko povećane ekspresije vaskularne stanične adhezije molekule 1 (engl. *vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1) i unutarstanične adhezije molekule 1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) u endotelu žila (Larochelle i sur., 2007).

Postoje dokazi da bi rezistin mogao imati proupalna svojstva (Almehed i sur., 2008). Nakuplja se u sinovijalnoj tekućini bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) te *in vitro* stimulacija rezistinom leukocita ljudske sinovijalne tekućine uzrokovala je povećanje mRNA, IL-1 i IL-6. Cirkulirajuće razine rezistina u osoba sa RA su niske, što sugerira na povećanu lokalnu proizvodnju i periferno nakupljanje te molekule na mjestu upale (Bokarewa i sur., 2005). Koch i suradnici (2009) proveli su istraživanje u kojem su uspoređivali bolesnike s i bez sepse te su pokazali da su razine rezistina bile povećane kod osoba sa sepsom. Također je pokazano da bi razina rezistina u serumu mogla poslužiti kao nezavisni indikator preživljavanja kod kritično bolesnih pacijenata bez sepse.

Studije na miševima definirale su ulogu rezistina u metabolizmu glukoze i osjetljivosti na inzulin, no u ljudi, povezanost između rezistina, masnog tkiva i osjetljivosti na inzulin je neodređena te se stabilna veza između metaboličkog sindroma i rezistina ne može dokazati. Objašnjenje je možda to što u ljudi rezistin uglavnom izlučuju makrofagi, a ne adipociti. Povezanost između rezistina i upale podupiru istraživanja na ljudima koja pokazuju povećane razine rezistina u akutnim upalnim stanjima (Pacifico i sur., 2011).

#### **2.1.4. Apelin**

Apelin je izveden iz prepropeptida sa 77 aminokiselina koji stvara četiri aktivne izoforme (apelin-12, apelin-13, apelin-17 i apelin-36) i svaki pokazuje različit afinitet za vezanje na receptor, od kojih (Pyr<sup>1</sup>)-apelin-13 ima najveću brojnost i aktivnost (Maguire i sur., 2009; Tatemoto i sur., 1998).

Apelin vrši parakrinu funkciju vezanjem i aktiviranjem apelinškog receptora (APJ) (Pitkin i sur., 2010), inicirajući fosfoinositid 3-kinazu (engl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K), koja potom stimulira putove protein kinaze B (PKB/AKT) i izvanstaničnih signal-reguliranih kinaza (engl. *extracellular signal-regulated kinases*, ERKs) (Chen i sur., 2011). Preko provedbe signalnih kaskada koje zahvaćaju PI3 kinazu, apelin također može aktivirati fosfolipazu C (PLC) kao posrednika koji je u velikoj mjeri uključen u regulaciju energetskog metabolizma poput endotelne dušikov oksid sintaze (engl. *endothelial Nitric Oxid Synthase*, eNOS) (Zhong i sur., 2007), AMP ovisne protein kinaze (AMPK) (Dray i sur., 2008) i Akt (serin/treonin protein kinaza) (Liu i sur., 2010). Sve veći broj dokaza sugerira da apelin regulira brojne fiziološke funkcije, uključujući ravnotežu tekućina, srčani ritam te metaboličke funkcije (Carpéné i sur., 2007) te zbog toga može biti posrednik u dijabetesu, pretilosti, hipertenziji ili kardiovaskularnim bolestima (Sorli i sur., 2006; Falcao-Pires i sur., 2010). Proizvodnja apelina u masnom tkivu regulirana je različitim čimbenicima, poput gladovanja i hranjenja, zatim inzulinom (Boucher i sur., 2005), hipoksija (Kunduzova i sur., 2008), hormonom rasta i TNF- $\alpha$  (Rayalam i sur., 2008).

Pokazalo se da administracija apelinom smanjuje tjelesnu debljinu i razinu inzulina i triglicerida u serumu pretilih miševa hranjenih prehranom bogatom mastima. Apelin povećava razinu adiponektina u serumu te smanjuje razinu leptina. Apelin igra ulogu u regulaciji otpornosti na inzulin utječući na razinu adiponektina u serumu, potrošnju energije i na izražaj odvojenih (engl. *uncoupling*) proteina u smeđem masnom tkivu miševa (Higuchi i sur., 2007). Nadalje, razina lepina u plazmi je smanjena kod osoba sa dislipidemijom (Tasci i sur., 2009), i terapijska redukcija u aterogenog LDL (putem statina ili promjenom životnog stila), kod bolesnika s izoliranom hiperkolesterolemijom dovodi do povećanja cirkulirajućeg apelina (Tasci i sur., 2009).

Također je objavljeno da apelin prevenira formaciju aortne aneurizme u glodovaca, na način da ograničava upalu makrofaga, vjerojatno preko aktivacije kemokina i inhibicije upalnih citokina (Leeper i sur., 2009). Apelin je uključen u proliferaciju endotelnih progenitora tijekom formacije kardiovaskularnog sustava, ali također i u kontroli imunskog sustava s protuupalnim utjecajem na aktivirane T-limfocite (Kidoya i sur., 2012). Isto tako, apelin stimulira proliferaciju endotelnih stanica te pogotovo angiogenezu mrežnice (Eyries i sur., 2008) s obzirom da apelin-knockout miševi imaju retardaciju u razvoju krvnih žila mrežnice (Kasai i sur., 2008).



### 2.1.5. Interleukin-6

Humani interleukin-6 (IL-6) je polipeptidni lanac od 185 aminokiselina koje formiraju snop od četiri  $\alpha$ -uzvojnice (Somers i sur., 1997). IL-6 receptor je proteinski kompleks koji se sastoji od dvije podjedinice: specifične receptorske podjedinice IL-6R i glikoproteina 130 (gp130) koji služi kao zajednička jedinica za provođenje signala IL-6-tipa citokina (Boulay i sur., 2003).

Dva glavna puta signalizacije su aktivirana od strane IL-6 JAK-STAT put i kaskada mitogenom-aktiviranih proteinskih kinaza (engl. *mitogen-activated protein kinases*, MAPK) (Heinrich i sur., 2003). Ukratko, IL-6 se prvo veže za specifični receptor, s potom se IL-6/IL-6 R-heterodimer povezuje s dvije gp130 molekule, time inducirajući homodimerizaciju gp130 i intrastaničnu pretvorbu signala (Murakami i sur., 1993).

I u upalnim i protuupalnim uvjetima, IL-6 se oslobađa iz endotelnih stanica, fibroblasta, kreatinocita, osteoblasta, miocita, adipocita,  $\beta$ -stanica gušterače i brojnih drugih tkiva, uključujući određene tumore (Kamimura i sur., 2003; Van Snick, 1990). Nadalje, IL-6 proizvode brojne stanice imunskog sustava, većinom monociti/makrofagi na upalnim mjestima. Umjerenija povećanja IL-6 na sustavnoj razini pronađena su u velikom broju upalnih stanja nižeg razreda (engl. *low grade*) (Gabay, 2006). Opseg njegova djelovanja uključuje regulaciju proteina akutne faze u jetri (Moshage, 1997), indukciju rasta i diferencijacije u B limfocitima (Kishimoto i Hirano, 1988), aktivaciju T limfocita, stimulaciju hematopoeze (Van Snick, 1990), diferencijaciju makrofaga i dendritičkih stanica (Mitani i sur., 2000) i regrutaciju leukocita (Kamimura i sur., 2003). S druge strane, pokazalo se da je IL-6 esencijalan za prigušenje upale (Xing i sur., 1998), za promicanje sinteze protuupalnih citokina i da regulira sniženje sinteze upalnih (Steensberg i sur., 2003; Starkie i sur., 2003). Stoga, IL-6 se klasificira kao pro i protu upalni citokin (Kamimura i sur., 2003).

Dokazano je da masno tkivo doprinosi 10-35% od cirkulirajućeg IL-6 u plazmi kod zdravih ljudi (Mohamed-Ali i sur., 1997). Sami adipociti mogu stvarati i izlučivati IL-6 (Bastard i sur., 2000; Sopasakis i sur., 2004), no oni mogu pridonijeti samo manjim dijelom ukupnog IL-6 oslobođenog iz masnog tkiva (Fried i sur., 1998; Fain i sur., 2004), kao i ne-masne stanice u matriksu masnog tkiva i stromalne vaskularne stanice također mogu proizvoditi IL-6. Stoga, njihov relativni doprinos u otpuštanju IL-6 iz masnog tkiva *in vivo* ostaje upitan (Fain i sur., 2004). Izolirana visceralna mast otpušta veću količinu IL-6 nego subkutano masno tkivo (Fried i sur., 1998; Fain i sur., 2004) i hipertrofično povećanje adipocita prati povećanje proizvodnje IL-6 (Sopasakis i sur., 2004). U ljudi, infuzija inzulina stimulira ekspresiju gena

IL-6 u masnom tkivu (Krogh-Madsen i sur., 2004). Otpuštanje IL-6 iz ljudskih adipocita u staničnoj kulturi može biti inhibirano glukokortikoidima i inducirano inzulinom i kateholaminima (Vicennati i sur., 2002). Upalni stimulansi, uključujući i TNF- $\alpha$  i sami IL-6, također promoviraju proizvodnju IL-6 *in vitro* (Fasshauer i Paschke, 2003).

Pretilost je popraćena blagim ali značajnim sustavnim povećanjem IL-6 i drugih upalnih markera, uključujući TNF- $\alpha$  i IL-1, te infiltraciju makrofaga u masno tkivo (Cottam i sur., 2004; Trayhurn i Wood, 2004; Curat i sur., 2006; Kern i sur., 2001).

Neka istraživanja su pokazala jasnu povezanost između povećane razine IL-6 i prisutnosti otpornosti na inzulin ili dijabetesa tipa 2 (Pickup i sur., 1997; Pradhan i sur., 2001; Fernandez-Real i sur., 2001). No nekoliko otkrića podržava percepciju da povišene razine IL-6 i povećana masna masa nisu neovisni čimbenici rizika za razvoj otpornosti na inzulin zbog količine oslobođenog IL-6 iz masnog tkiva (Carey i sur., 2004; Kopp i sur., 2003; Corpeleijn i sur., 2005). Visceralno masno tkivo, koje može osloboditi velike količine IL-6, jači je prediktor dijabetesa nego ukupno masno tkivo (Ohlson i sur., 1985; Sepulveda-Lavados i sur., 1996).

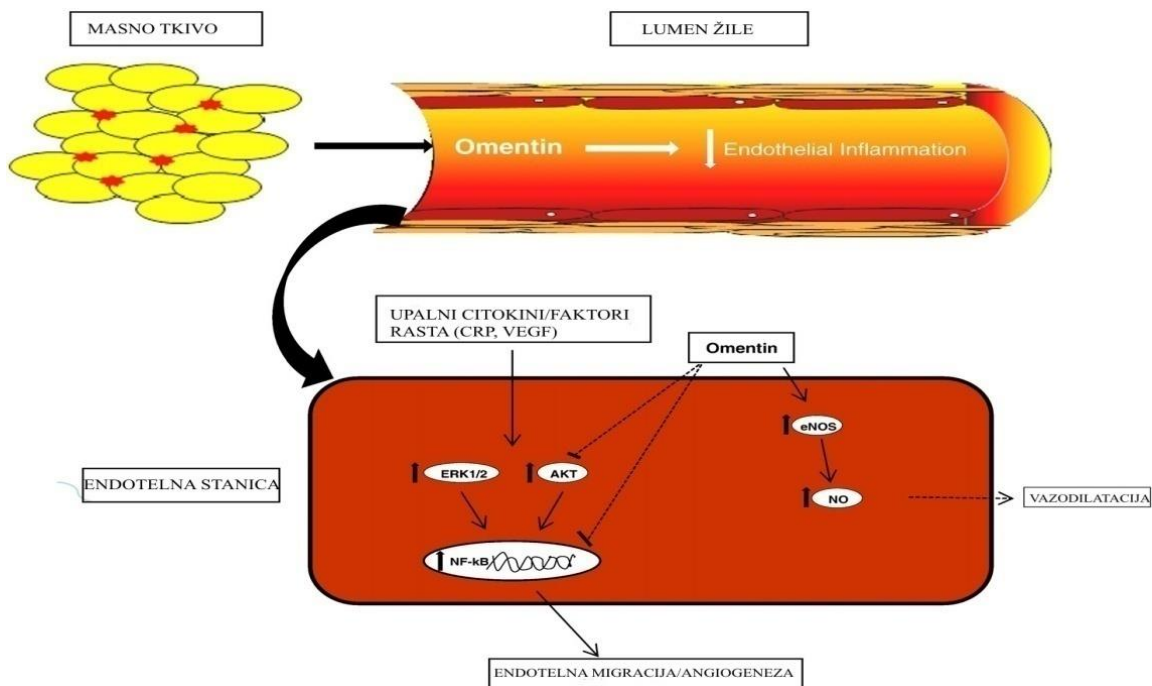
Koncentracija IL-6 u masnom tkivu je oko 100 puta viša nego u plazmi, što upućuje na važnu autokrinu i parakrinu regulacijsku funkciju tog tkiva (Sopasakis i sur., 2004). Nekoliko izvještaja sugerira lipolitička svojstva IL-6 (Wallenius i sur., 2002; Van Hall i sur., 2003; Trujillo i sur., 2004). Masno tkivo i adipociti kultivirani s IL-6 pokazali su povećanu lipolizu (Trujillo i sur., 2004; Petersen i sur., 2005). Infuzija IL-6 u ljudi povećala je koncentraciju slobodnih masnih kiselina i oksidaciju masti u cijelom tijelu (Van Hall i sur., 2003; Lyngso i sur., 2002).

### **2.1.6. Omentin**

Omentin novi je adipokin veličine 30-40 kDa kojeg prvenstveno proizvode stanice visceralnog masnog tkiva (Yang i sur., 2006). Postoje dvije visoko homologne izoforme omentina, to su omentin-1 i omentin-2. Omentin-1 je glavni cirkulirajući oblik u ljudskoj plazmi (Schäffler i sur., 2005). Omentin (ili intelektin-1) isprva bio opisan kao izlučevina crijevnih Panethovih stanica i povezan s gluktofuranozom unutar ugljikohidratnih dijelova stijenke bakterijske stanice te je bio uključen u crijevnim obrambenim mehanizmima protiv patogenih bakterija poput *Escheriche coli* (Komiyama i sur., 1998). Omentin poboljšava inzulin-potaknuti unos glukoze u ljudskim visceralnim i subkutanim adipocitima preko povećane

fosforilacije serin/treonin kinaze/protein kinaze B (AKT/PKB) (Yang i sur., 2006). Nadalje, pokazano je da tretiranje životinjskih i ljudskih stanica s omentinom vodi k vazodilataciji preko endotel-izvedenog dušikovog oksida te supresije TNF- $\alpha$  inducirane vaskularne upale (Yamawaki i sur., 2010; Yamawaki i sur., 2011). Također, omentin je smanjio *in vitro* migraciju i angogenezu u ljudskim endotelnim stanicama induciranih ljudskim serumom, čimbenikom rasta žilnog endotela (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF), C-reaktivnim proteinom (CRP) i TNF- $\alpha$  induciranom aktivacijom nuklearnog faktora NF- $\kappa$ B (Tan i sur., 2010a).

Omentin je visoko izražen u perivaskularnom masnom tkivu i epikardijalnom masnom tkivu (Sacks i Fain, 2007). Stoga, omentin možda ima zaštitničku ulogu u koronarnoj aterosklerozi, kardiovaskularnim poremećajima povezanim sa pretilošću i hipertenziji, s obzirom na njegov vazodilatacijski učinak na krvne žile (Fain i sur., 2008; Yamawaki i sur., 2010) (Slika 5).



**Slika 5.** Djelovanje omentina na krvne žile. (Tan i sur., 2010b)

Nadalje, omentin je možda uključen u regulaciju apetita. U štakora, dodavanje omentina smanjuje izražaj kokain- i amfetamin-reguliranog transkripta (engl. *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*, CART) te povećava otpuštanje norepinefrina u mozgu. Stoga, ta opažanja predlažu središnju oreksigensko (anaboličko) djelovanje perifernog omentina (Brunetti i sur., 2013).

Razine omentina su značajno više u anoreksiji nervozi te značajno niže u pretilosti u usporedbi sa zdravim pojedincima. Nadalje razine omentina u serumu negativno koreliraju s indeksom tjelesne mase, serumskim inzulinom i HOMA-IR indeksom (Homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (engl. *Homeostasis Model Assessment*)). To dovodi do zaključka da je omentin nutritivni marker koji odražava tjelesnu masu i otpornost na inzulin (Oświęcimska i sur., 2015).

Herder i suradnici (2015) tvrde da omentin djeluje preko nadregulacije adiponektina, koji onda utječe na metabolizam lipida i time također indirektno poboljšava osjetljivost na inzulin u ljudi.

### **2.1.7. Čimbenik nekroze tumora- $\alpha$**

Čimbenik nekroze tumora- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  izvorno je identificiran kao endotoksinom -inducirani serumski čimbenik koji posreduje nekrozu tumora i kaheksiju karcinoma. Uglavnom je izražen u monocitima i makrofagima kao 26 kDa transmembranski protein koji se potom konvertira u u aktivni trimer djelovanjem TNF- $\alpha$  konvertirajućeg enzima (Kwon i Pessin, 2013).

Godine 1993. je otkriveno da TNF- $\alpha$  stvaraju adipociti pretilih miševa (Hotamisligil i sur., 1993) te je to prvi čimbenik dobiven iz masti za kojeg se tvrdi da predstavlja poveznicu između pretilosti, upale i dijabetesa. Kern i suradnici (2001) pokazali su da je povećano stvaranje proupalnog citokina TNF- $\alpha$  u ljudskim adipocitima pozitivno povezano sa stupnjem pretilosti, razinom inzulina te otpornosti na inzulin. No, prepoznato je da adipociti nisu glavni izvor TNF- $\alpha$  u pretilosti, nego da su makrofagi primarni izvor TNF- $\alpha$  dobivenog iz masti te da je razina TNF- $\alpha$  u plazmi povećana u pretilosti zbog povećane infiltracije masnog tkiva s M1 makrofagima (Weisberg i sur., 2003)

Mehanizam djelovanja TNF- $\alpha$  u masnom tkivu je autokrin preko inzulin signalnih kaskada. TNF- $\alpha$  inducira fosforilaciju inzulina receptora supstrata-1 (IRS-1) te tako prevenira interakciju inzulina s inzulinskim receptorom (Paz i sur., 1997). Nadalje, TNF- $\alpha$  poboljšava aktivnost hormon osjetljivih lipaza u masnom tkivu te time pojačava otpuštanje slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju što dovodi otpornosti na inzulin u jetri i skeletnim mišićima (Zahorska-Markiewicz, 2006). Administracija TNF- $\alpha$  potiskuje djelovanje adiponektina na inzulinsku osjetljivost te povećava djelovanje leptinskog receptora, s druge strane administracija adiponektina slabi inzulinsku rezistenciju induciranu administracijom TNF- $\alpha$

(Maeda i sur., 2002; Gan i sur., 2012). Kratkotrajna adiministracija TNF- $\alpha$  blokirajućih reagensa pretilim bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 potiskuje upalu, ali ne pokazuje poboljšanje u osjetljivosti na inzulin (Ofei i sur., 1996). S druge strane, dugotrajni tretman TNF- $\alpha$  blokirajućim reagensima u pretilih bolesnika sa ozbiljnim upalnim bolestima, poput reumatoidnog artritisa, poboljšava osjetljivost na inzulin (Gonzales-Gay i sur., 2006; Stanley i sur., 2011).

TNF- $\alpha$  možda igra direktnu ulogu u razvoju ateroskleroze poticanjem izražaja adhezijskih molekula, vaskularne stanične adhezijske molekule-1 (VCAM-1), unutarstanične adhezijske molekule-1 (ICAM-1) , proteina kemotaksije monocita-1 (engl. *monocyte chemotactic protein-1*, MCP-1) i E-selektina, u endotelnim i vaskularnim glatkim mišićnim stanicama što rezultira apoptozom stanice (Choy i sur., 2001)

### 3. ZAKLJUČAK

Masno tkivo nije samo pasivno spremište energije u obliku triglicerida već je ono aktivni sekrecijski organ koji izlučuje brojne bioaktivne peptide, adipokine, koji mogu utjecati na brojne organe poput mozga, krvnih žila, gušterače, skeletnih mišića, jetre itd. Upravo zbog toga, njihova disregulacija, može dovesti do pojave metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti.

Leptin predstavlja vezu između nutritivnog statusa i imunosnog odgovora, pa neadekvatna tjelesna masa može utjecati na prirodene i stečene imunosne odgovore. Nadalje, leptin se povezuje i s povećanim rizikom od upala i autoimunih bolesti. Također, rezistin i TNF- $\alpha$  spadaju u proupalne adipokine te se povezuju s vaskularnim upalama i otpornošću na inzulin, no u ljudi povezanost rezistina, masnog tkiva i osjetljivosti na inzulin je neodređena te se ne može dokazati. IL-6 zbog svojih djelovanja spada i u proupalne i protuupalne citokine. Njegova koncentracija u plazmi je povećana u upalnim procesima te u pretilosti, no s druge strane čini se da esencijalan za prigušenje upalnih procesa. Apelin, adiponektin i omentin spadaju u protuupalne adipokine te im se pripisuju zaštitna svojstva, poput zaštite krvnih žila te povećanja osjetljivosti na inzulin.

Količina protuupalnih adipokina je u pretilosti uglavnom niža od normalne, dok se koncentracija proupalnih adipokina, poput leptina i IL-6 se povećava hipertrofičnim povećanjem adipocita. Stoga, u pretilih osoba prisutna je veća količina proupalnih, a može biti smanjena količina protuupalnih adipokina. Nadalje, masno tkivo u pretilosti infiltrirano je upalnim M1 makrofagima koji oslobađaju TNF- $\alpha$  i IL-6 te to može biti jedan razloga sistemske upale te razvoja inzulinske otpornosti u pretilih osoba.

Promjenjena razina adipokina primjećena je u brojnim upalnim stanjima, no njihova patogena uloga još nije u potpunosti razjašnjena te je potrebno provesti daljnja istraživanja već poznatih adipokina i njihovih djelovanja, kao i identifikaciju i djelovanje novih adipokina koji također možda igraju ulogu u upalnim procesima i imunosnim odgovorima.

## 4. LITERATURA

1. Almedhed, K., D'elia, H.F., Bokarewa, M., Carlsten, H. (2008) Role of resistin as a marker of inflammation in systematic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **10**, R15.
2. Bastard, J.P., Jardel, C., Bruckert, E., Blondy, P., Capeau, J., Laville, M., Vidal, H., Hainque, B. (2000) Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 3338–3342.
3. Batra, A., Okur, B., Glauben, R., Erben, U., Ihbe, J., Stroh, T., Fedke, I., Chang, H.D., Zeitz, M., Siegmund, B. (2010) Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinology* **151**, 56-62.
4. Bernotiene, E., Palmer, G., Gabay, C. (2006) The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res. Ther.* **8**, 217.
5. Bokarewa, M., Nagaev, I., Dahlberg, L., Smith, U., Tarkowski, A. (2005) Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.* **174**, 5789-5795.
6. Boström, E.A., Tarkowski, A., Bokarewa, M. (2009) Resistin is stored in neutrophil granules being released upon challenge with inflammatory stimuli. *Biochim. Biophys. Acta* **1793**, 1894-1900.
7. Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigné, C., Mazzucotelli, A., Castan-Laurell, I., Tack, I., Knibiehler, B., Carpéné, C. Audigier, Y., Saulnier-Blache, J.S., valet, P. (2005) Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* **146**, 1764–1771.
8. Boulay, J.L., O’Shea, J.J., Paul, W.E. (2003) Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors. *Immunity* **19**, 159–163.
9. Brochu-Gaudreau, K., Rehfeldt, C., Blouin, R., Bordignon, V., Murphy, B.D., Palin, M.F. (2010) Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* **37**, 11-32.
10. Brunetti, L., Orlando, G., Ferrante, C., Recinella, L., Leone, S., Chiavaroli, A., Di Nisio, C., Shohreh, R., Manippa, F., Ricciuti, A., Vacca, M. (2013) Orexigenic effects of omentin-1 related to decreased CART and CRH gene expression and increased norepinephrine synthesis and release in the hypothalamus. *Peptides* **44**, 66–74.
11. Carey, A.L., Bruce, C.R., Sacchetti, M., Anderson, M.J., Olsen, D.B., Saltin, B., Hawley, J.A., Febbraio, M.A. (2004) Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia* **47**, 1029–1037.

12. Carpéné, C., Dray, C., Attané, C., Valet, P., Portillo, M.P., Churruca, I., Malagro, F.I., Castan-Laurell, I. (2007) Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J. Physiol. Biochem.* **63**, 359-373.
13. Chandran, M., Phillips, S.A., Ciaraldi, T., Henry, R.R. (2003) Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* **26**, 2442-2450.
14. Chen, H., Zheng, C., Zhang, X., Li, J., Li, J., Zheng, L., Huang, K. (2011) Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice. *Peptides* **32**, 1634–1639.
15. Choy, J.C., Granville, D.J., Hunt, D.W., McManus, B.M. (2001) Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **33**, 1673–1690.
16. Corpeleijn, E., Saris, W.H., Jansen, E.H., Roekaerts, P.M., Feskens, E.J., Blaak, E.E. (2005) Postprandial interleukin-6 release from skeletal muscle in men with impaired glucose tolerance can be reduced by weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 5819–5824.
17. Cottam, D.R., Mattar, S.G., Barinas-Mitchell, E., Eid, G., Kuller, L., Kelley, D.E., Schauer, P.R. (2004) The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes. Surg.* **14**, 589–600.
18. Curat, C.A., Wegner, V., Sengenès, C., Miranville, A., Tonus, C., Busse, R., Bouloumie, A. (2006) Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* **49**, 744–747.
19. Dray, C., Knauf, C., Daviaud, D., Waget, A., Boucher, J., Buleon, M., Cani, P.D., Attané, C., Guigne, C., Carpéné, C., Burcelin, R., Castan-Laurell, I., Valet, P. (2008) Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* **8**, 437-445.
20. Eyries, M., Siegfried, G., Ciumas, M., Montagne, K., Agrapart, M., Lebrin, F., Soubrier, F. (2008) Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis. *Circ. Res.* **103**, 432-440.
21. Fain, J.N., Madan, A.K., Hiler, M.L., Cheema, P., Bahouth, S.W. (2004) Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* **145**, 2273–2282.
22. Fain, J.N., Sacks, H.S., Buehrer, B., Bahouth, S.W., Garrett, E., Wolf, R.Y., Carter, R.A., Tichansky, D.S., Madan, A.K. (2008) Identification of omentin mRNA in human



- epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int. J. Obes. (Lond.)* **32**, 810–815.
23. Falcao-Pires, I., Castro-Chaves, P., Miranda-Silva, D., Lourenco, A.P., Leite-Moreira, A.F. (2012) Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug. Discov. Today* **17**, 880-889.
  24. Falcao-Pires, I., Ladeiras-Lopes, R., Leite-Moreira, A.F. (2010) The apelinergic system: a promising therapeutic target. *Expert Opin. Ther. Targets* **14**, 633–645.
  25. Fantuzzi, G. (2005) Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 911-919.
  26. Farooqi, I.S., Matarese, G., Lord, G.M., Keogh, J., Lawrence, E., Agwu, C., Sanna, V., Jebb, S.A., Perna, F., Fontana, S. Lechler, R.I., DePaoli, A.M., O'Rahilly, S. (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.* **110**, 1093-1103.
  27. Fasshauer, M., Paschke, R. (2003) Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* **46**, 1594–1603.
  28. Fernandez-Real, J.M., Vayreda, M., Richart, C., Gutierrez, C., Broch, M., Vendrell, J., Ricart, W. (2001) Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 1154–1159.
  29. Fernández-Riejos, P., Najib, S., Santos-Alvarez, J., Martín-Romero, C., Pérez- Pérez, A., González-Yanes, C., Sánchez-Margalet, V. (2010) Role of Leptin in the Activation of Immune Cells. *Mediators Inflamm.* **2010**, 1-8.
  30. Fried, S.K., Bunkin, D.A., Greenberg, A.S. (1998) Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 847–850.
  31. Fève, B., Bastard, C., Fellahi, S., Bastard, J.P., Capeau, J. (2016) New adipokines. *Ann. Endocrinol. (Paris)* **77**, 49-56.
  32. Gabay, C. (2006) Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res. Ther.* **8**, S3.
  33. Gan, L., Guo, K., Cremona, M.L., McGraw, T.E., Leibel, R.L., Zhang, Y. (2012) TNF- $\alpha$  up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism. *Endocrinology* **153**, 5821–5833.
  34. Gonzalez-Gay, M. A., De Matias, J. M., Gonzalez-Juanatey, C., Garcia-Porrúa, C., Sanchez-Andrade, A., Martin, J., Llorca, J. (2006) Anti-tumor necrosis factor-alpha

- blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **24**, 83–86.
35. Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Muller-Newen, G., Schaper, F. (2003) Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* **374**, 1–20.
36. Herder, C., Ouwens, D. M., Carstensen, M., Kowall, B., Huth, C., Meisinger, C., Rathmann, W., Roden, M., Thorand, B. (2015) Adiponectin may mediate the association between omentin, circulating lipids and insulin sensitivity: results from the KORA F4 study. *Eur. J. Endocrinol.* **172**, 423–432.
37. Higuchi, K., Masaki, T., Gotoh, K., Chiba, S., Katsuragi, I., Tanaka, K., Kakuma, T., Yoshimatsu, H. (2007) Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* **148**, 2690-2697.
38. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M. (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87–91.
39. Hug, C., Wang, J., Ahmad, N.S., Bogan, J.S., Tsao, T.S., Lodish, H.F. (2004) T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 10308-10313.
40. Hui, X., Lam, K.S.L., Vanhoutte, P.M., Xu, A. (2012) Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br. J. Pharmacol.* **165**, 574-590.
41. Kamimura, D., Ishihara, K., Hirano, T. (2003) IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **149**, 1–38.
42. Kasai, A., Shintani, N., Kato, H., Matusuda, S., Gomi, F., Haba, R., Hashimoto, H., Kakuda, M., Tano, Y., Baba, A. (2008) Retardation of retinal vascular development in apelin-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**, 1717-1722.
43. Kern, P.A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., Ranganathan, G. (2001) Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **280**, E745–E751.
44. Kidoya, H., Kunii, N., Naito, H., Muramatsu, F., Okamoto, Y., Nakayama, T., Takakura, N. (2012) The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene* **31**, 3254-3264.

45. Kishimoto, T., Hirano, T. (1988) Molecular regulation of B lymphocyte response. *Annu Rev. Immunol.* **6**, 485–512.
46. Koch, A., Gressner, O.A., Sanson, E., Tacke, F., Trautwein, C. (2009) Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit. Care* **13**, R:95.
47. Komiya, T., Tanigawa, Y., Hirohashi, S. (1998) Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **251**, 759 – 762.
48. Kopp, H.P., Kopp, C.W., Festa, A., Krzyzanowska, K., Kriwanek, S., Minar, E., Roka, R., Schernthaner, G. (2003) Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* **23**, 1042–1047.
49. Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Keller, P., Keller, C., Pedersen, B.K. (2004) Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene expression in human subcutaneous adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **286**, E234–E238.
50. Kumada, M., Kihara, S., Ouchi, N., Kobayashi, H., Okamoto, Y., Ohashi, K., Maeda, K., Nagaretani, H., Kishida, K., Maeda, N. i sur. (2004) Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* **109**, 2046-2049.
51. Kunduzova, O., Alet, N., Delesque-Touchard, N., Millet, L., Castan-Laurell, I., Muller, C., Dray, C., Schaeffer, P., Herault, J.P., Savi, P. (2008) Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J.* **22**, 4146–4153.
52. Kwon, H., Pessin, J.E. (2013) Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrin.* **4**, 1-13.
53. La Cava, A., Matarese, G. (2004) The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **4**, 371-379.
54. Larochelle, J., Freiler, J., Dice, J., Hagan, L. (2007) Plasma resistin levels in asthmatic as a marker of disease state. *J. Asthma* **44**, 509-513.
55. Leeper, N.J., Tedesco, M.M., Kojima, Y., Schultz, G.M., Kundu, R.K., Ashley, E.A., Tsao, P.S., Dalman R.L., Quertermous, T. (2009) Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **296**, H1329-H1335.

56. Liu, C., Su, T., Li, F., Li, L., Qin, X., Pan, W., Feng, F., Chen, F., Liao, D., Chen, L. (2010) PI3K/Akt signaling transduction pathway is involved in rat vascular smooth muscle cell proliferation induced by apelin-13. *Acta Bioch. Biophys. Sinica* **42**, 396-402.
57. Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., Saltiel, A. R. (2007) Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* **117**, 175–184.
58. Lyngso, D., Simonsen, L., Bulow, J. (2002) Metabolic effects of interleukin-6 in human splanchnic and adipose tissue. *J. Physiol.* **543**, 379–386.
59. Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., Arita, Y. i sur. (2002) Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.* **8**, 731–737.
60. Maguire, J.J., Kleinz, M.J., Pitkin, S.L., Davenport, A.P. (2009) [Pyr1] Apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* **54**, 598–604.
61. Martin-Romero, C., Santos-Alvarez, J., Goberna, R., Sanchez-Margalet, V. (2000) Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell. Immunol.* **199**, 15-24.
62. Mattu, H.S., Randeva, H.S. (2013) Role of adipokines in cardiovascular disease. *J. Endocrinol.* **216**, 17-36.
63. McTernan, C.L., McTernan, P.G., Harte, A.L., Levick, P.L., Barnett, A.H., Kumar, S. (2002) Resistin, central obesity, and tye 2 diabetes. *Lancet* **359**, 46-47.
64. Mitani, H., Katayama, N., Araki, H., Ohishi, K., Kobayashi, K., Suzuki, H., Nishii, K., Masuya, M., Yasukawa, K., Minami, N., Shiku, H. (2000) Activity of interleukin 6 in the differentiation of monocytes to macrophages and dendritic cells. *Br. J. Haematol.* **109**, 288–295.
65. Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D.R., Miles, J.M., Yudkin, J.S., Klein, S., Coppel, S.W. (1997) Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 4196–4200.
66. Moshage, H. (1997) Cytokines and the hepatic acute phase response. *J. Pathol.* **181**, 257–266.
67. Murakami, M., Hibi, M., Nakagawa, N., Nakagawa, T., Yasukawa, K., Yamanishi, K., Taga, T., Kishimoto, T. (1993) IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* **260**, 1808–1810.
68. Nishida, M., Funahashi, T., Shimomura, I. (2007) Pathophysiological significance of adiponectin. *Med. Mol. Morphol.* **40**, 55-67.

69. Ofei, F., Hurel, S., Newkirk, J., Sopwith, M., Taylor, R. (1996) Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* **45**, 881–885.
70. Ohlson, L.O., Larsson, B., Svardsudd, K., Welin, L., Eriksson, H., Wilhelmsen, L., Bjorntorp, P., Tibblin, G. (1985) The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* **34**, 1055–1058.
71. Okamoto, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Nishida, M., Arita, Y., Kumada, M., Ohashi, K., Sakai, N., Shimomura, I., Kobayashi, H. I sur. (2002) Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* **106**, 2767-2770.
72. Oświęcimska, J., Suwała, A., Świętochowska, E., Ostrowska, Z., Gorczyca, P., Ziara-Jakutowicz, K., Machura, E., Szczepańska, M., Kukla, M., Stojewska, M. i sur. (2015) Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity. *Physiol. Res.* **64**, 701-709.
73. Otero, M., Lago, R., Gomet, R., Dieguez, C., Lago, F., Gómez.Reino, J., Gualillo, O. (2006) Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* **45**, 944-950.
74. Pacifico, L., Anania, C., Martino, F., Poggiogalle, E., Chiarelli, F., Arca, M., Chiesa, C. (2011) Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **21**, 455-466.
75. Pannacciulli, N., Vettor, R., Milan, G., Granzotto, M., Catucci, A., Federspil, G., de Giacomo, P., de Pergola, G. (2003) Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 1748-1752.
76. Pappa, M., Papazafiropoulou, A.K., Mostrous, D., Pappas, S. (2013) Serum resistin, metabolic pathology and diseases in children and adolescents. *AHM.* **30**, 700-706.
77. Park, P.H., McMullen, M.R., Huang, H., Thankur, V., Nagy, L.E. (2007) Short-term treatment of RAW264.7 macrophages with adiponectin increases tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) expression via ERK1/2 activation and Egr-1 expression: role of TNF-alpha in adiponectin-stimulated interleukin-10 production. *J. Biol. Chem.* **282**, 21695-21703.
78. Paz, K., Hemi, R., LeRoith, D., Karasik, A., Elhanany, E., Kanety, H., Zick, Y. (1997) A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and

- impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J. Biol. Chem.* **272**, 29911–29918.
79. Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Franco, C.B., Wang, K.B., Wong, M.L., Licinio, J., (2012) Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **56**, 597-607.
80. Paz-Filho, G.J., Delibasi, T., Erol, H.K., Wong, M.L., Licinio, J. (2009) Cellular immunity before and after leptin replacement therapy. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **22**, 1069-1074.
81. Petersen, E.W., Carey, A.L., Sacchetti, M., Steinberg, G.R., Macaulay, S.L., Febbraio, M.A., Pedersen, B.K. (2005) Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **288**, E155–E162.
82. Pickup, J.C., Mattock, M.B., Chusney, G.D., Burt, D. (1997) NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* **40**, 1286–1292.
83. Pitkin, S.L., Maguire, J.J., Bonner, T.I., Davenport, A.P. (2010) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol. Rev.* **62**, 331–342.
84. Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M. (2001) C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* **286**, 327–334.
85. Proença, A. R., Sertié, R. A., Oliveira, A. C., Campaãa, A. B., Caminhotto, R. O., Chimin, P., Lima, F. B. (2014) New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **47**, 192–205.
86. Rafail, S., Ritis, K., Schaefer, K., Kourtzelis, I., Speletas, M., Doulas, M., Giaglis, S., Kambas, K., Konstantinides, S., Kartalis, G. (2008) Leptin induces the expression of functional tissue factor in human neutrophils and peripheral blood mononuclear cells through JAK2-dependent mechanisms and TNF $\alpha$  involvement. *Thromb. Res.* **122**, 366-375.
87. Rasouli, N., Kern, P.A. (2008) Adipocytokines and the metabolic complications in obesity. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **93**, 64-73.
88. Rayalam, S., Della-Fera, M.A., Krieg, P.A., Cox, C.M., Robins, A., Baile, C.A. (2008) A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **368**, 815–819.

89. Romacho, T., Elsen, M., Röhrborn, D., Eckel, J. (2014) Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol. (Oxf.)* **210**, 733–753.
90. Rosen, E.D, Spiegelman, B.M. (2006) Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* **444**, 847-853.
91. Sacks, H. S., Fain, J. N. (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* **153**, 907–917.
92. Schäffler, A., Neumeier, M., Herfarth, H., Fürst, A., Büchler, C. (2005) Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **251**, 759-762.
93. Sepulveda-Lavados, A., Bastard, J.P., Attal, M., Belin, M.F., Sachon, C., Verny, C., Grimaldi, A. (1996) Association between intra-abdominal fat and hypertension in android obese diabetics. *Ann. Med. Interne. (Paris)* **147**, 393–416.
94. Smitka, K., Marešová, D. (2015) Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med. Rep.* **116**, 87-111.
95. Somers, W., Stahl, M., & Sehra, J. S. (1997). 1.9 Å crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *The EMBO J.* **16**, 989-997.
96. 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**, 454–460.
97. Sorli, S.C., Van den Berghe, L., Masri, B., Knibiehler, B., Audigier, Y. (2006). Therapeutic potential of interfering with apelin signalling. *Drug discov. today* **11**, 1100-1106.
98. Stanley, T.L., Zanni, M.V., Johnsen, S., Rasheed, S., Makimura, H., Lee, H., Khor, V.K., Ahima, R.S., Grinspoon, S.K. (2011) TNF- $\alpha$  Antagonism with Etanercept Decreases Glucose and Increases the Proportion of High Molecular Weight Adiponectin in Obese Subjects with Features of the Metabolic Syndrome. *Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, E146–E150.
99. Starkie, R., Ostrowski, S.R., Jauffred, S., Febbraio, M., Pedersen, B.K. (2003) Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF $\alpha$  production in humans. *FASEB J* **17**, 884–886.

100. Steensberg, A., Fischer, C.P., Keller, C., Moller, K., Pedersen, B.K. (2003) IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **285**, E433–E437.
101. Steiner, A.A., Romanovsky, A.A. (2007) Leptin: at the crossroads of energy balance and systemic inflammation. *Prog. Lipid Res.* **46**, 89-107.
102. Takemura, Y., Ouchi, N., Shibata, R., Arahamian, T., Kirber, M.T., Summer, R.S., Kihara, S., Walsh, K. (2007) Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor– dependent clearance of early apoptotic bodies. *J. Clin. Invest.* **117**, 375-386.
103. Tan, B. K., Adya, R., Farhatullah, S., Chen, J., Lehnert, H., Randeve, H. S. (2010a) Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* **59**, 3023–3031.
104. Tan, B.K., Adya, R., Randeve, H.S. (2010b) Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* **20**, 143-148.
105. Tasci, I., Erdem, G., Ozgur, G., Tapan, S., Dogru, T., Genc, H., Acikel, C., Ozgurtas, T., Sonmez, A. (2009) LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **204**, 222-228.
106. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M.X., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C. i sur. (1998) Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **251**, 471–476.
107. Tomas, E., Tsao, T.S., Saha, A.K., Murrey, H.E., Zhang, C., Itani, S.I., Lodish, H.F., Ruderman, N.B. (2002) Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 16309-16313.
108. 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.
109. Trayhurn, P., Bing, C., Wood, I.S. (2006) Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective. *J. Nutr.* **6** 1935-1939.
110. Trayhurn, P., Wood, I.S. (2004) Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* **92**, 347–355.



111. Trujillo, M.E., Sullivan, S., Harten, I., Schneider, S.H., Greenberg, A.S., Fried, S.K. (2004) Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 5577–5582.
112. Tschöp, J., Nogueiras, R., Haas-Lockie, S., Kasten, K. R., Castañeda, T. R., Huber, N., Guanciale, K., Perez-Tilve, D., Habegger, K., Ottaway, N. i sur. (2010) CNS leptin action modulates immune response and survival in sepsis. *J. Neurosci.* **30**, 6036-6047.
113. Van Hall, G., Steensberg, A., Sacchetti, M., Fischer, C., Keller, C., Schjerling, P., Hiscock, N., Moller, K., Saltin, B., Febbraio, M.A., Pedersen, B.K. (2003) Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 3005–3010.
114. Van Snick, J. (1990) Interleukin-6: an overview. *Annu. Rev. Immunol.* **8**, 253–278.
115. Vicennati, V., Vottero, A., Friedman, C., Papanicolaou, D.A. (2002) Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **26**, 905–911.
116. Wajchenberg, B.L., Nery, M., Cunha, M.R., Silva, M.E. (2009) Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **53**, 145-150.
117. Wallace, A.M., McMahon, A.D., Packard, C.J., Kelly, A., Shepherd, J., Gaw, A., Sattar, N. (2001) Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* **104**, 3052-3056.
118. Wallenius, V., Wallenius, K., Ahren, B., Rudling, M., Carlsten, H., Dickson, S.L., Ohlsson, C., Jansson, J.O. (2002) Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat. Med.* **8**, 75–79.
119. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., Ferrante, A. W. Jr. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* **112**, 1796–1808.
120. Wilk, S., Jenke, A., Stehr, J., Yang, C.A., Bauer, S., Goldner, K., Kotsch, K., Volk, H.D., Poller, W., Schultheiss, H.P., Skurk, C., Scheibenbogen, C. (2013) Adiponectin modulates NK-cell function. *Eur. J. Immunol.* **43**, 1024-1033.
121. Wilk, S., Scheibenbogen, C., Bauer, S., Jenke, A., Rother, M., Guerreiro, M., Kudernatsch, R., Goerner, N., Poller, W., Ellingsen-Merkel, D. i sur. (2011) Adiponectin is a negative regulator of antigen-activated T cells. *Eur. J. Immunol.* **41**, 2323-2332.

- 122.Xing, Z., Gauldie, J., Cox, G., Baumann, H., Jordana, M., Lei, X.F., Achong, M.K. (1998) IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J. Clin. Invest.* **101**, 311–320.
- 123.Xu, A., Wang, Y., Keshaw, H., Xu, L.Y., Lam, K.S., Cooper, G.J. (2003) The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J. Clin. Invest.* **112**, 91-100.
- 124.Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K. i sur. (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* **8**, 1288-1295.
- 125.Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Imai, Y., Shimozawa, N., Hioki, K., Uchida, S., Ito, Y., Takakuwa, K., Matsui, J. i sur. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.* **278**, 2461-2468.
- 126.Yamawaki, H., Kuramoto, J., Kameshima, S., Usui, T., Okada, M., Hara, Y. (2011) Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **408**, 339–343.
- 127.Yamawaki, H., Tsubaki, N., Mukohda, M., Okada, M., Hara, Y. (2010) Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **393**, 668–672.
- 128.Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. B., Hansen, B. C., Shuldiner, A. R., Fried, S. K., McLenithan, J. C., Gong, D.W. (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**, E1253-E1261.
- 129.Zahorska-Markiewicz, B. (2006) Metabolic effects associated with adipose tissue distribution. *Adv. Med. Sci.* **51**, 111–114.
- 130.Zhang, H., Zhang, C. (2010) Adipose „talks“ to distant organs to regulate insulin sensitivity and vascular function. *Obesity (Silver Spring)* **18**, 2071-2076.
- 131.Zhong, J.C., Yu, X.Y., Huang, Y., Yung, L.M., Lau, C.W., Lin, S.G. (2007) Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice. *Cardiovasc. Res.* **74**, 388-395.