

ЕНДОКРИНА ФУНКЦИЈА МАСНОГ ТКИВА И ЊЕН КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ

Лештаревић С., Анђелковић З.

Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

THE ENDOCRINE FUNCTION OF ADIPOSE TISSUE AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Лештаревић С., Анђелковић З.

Institute of Hystology and Embriology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Adipose tissue secretes bioactive peptides, termed 'adipokines', which act locally and distally through autocrine, paracrine and endocrine signals. Those signals influences the answers of other tissues and organs including hypothalamus, pancreas, liver, sceletal muscles, endotel an immune system. Increased production of most adipokines impacts on multiple functions such as appetite and energy balance, immunity, insulin sensitivity, angiogenesis, blood pressure, lipid metabolism and haemostasis, all of which are linked with cardiovascular disease. Leptin is a critical mediator of energy balance that re-lays information regarding the depletion or accumulation of fat stores to the brain. Although many of leptin's effects result from a direct action of leptin on hypothalamic neurons, the functional leptin receptor (long-form or *lep^{ob}*) is also found on many tissues outside the central nervous system (CNS), including immune cells. Obese individuals seem to be resistant to the hypothalamic effects of leptin (maybe because of defective blood-brain barrier transport), the catabolic pathways designed to reduce appetite and increase energy expenditure are not activated and excess body weight is maintained). Adipokines like adiponectin and leptin, at least in physiological concentrations, are insulin sparing as they stimulate beta oxidation of fatty acids in skeletal muscle. The role of resistin is less understood. It is implicated in insulin resistance in rats, but probably not in humans. Adiponectin and resistin are adipocyte-derived polypeptide hormones playing a role in metabolic homeostasis. Their plasma levels are inversely (adiponectin) or directly (resistin) correlated to obesity (and in a patients with type 2 diabetes mellitus) and they have opposite effects on insulin sensitivity. Adipocytes secretes also adipsin, factor B and factor C. In-depth understanding of the pathophysiology and molecular actions of adipokines may, in the coming years, lead to effective therapeutic strategies.

Key words: Adipocytes, endocrine function, leptin, resistin, adiponectin.

САЖЕТАК

Масно ткиво секретује бројне биоактивне пептиде-адипокине и активно је укључено у регулацију ћелијских функција, кроз комплексну мрежу ендокриних, паракриних и аутокриних сигнала. Ови сигнали утичу на одговор многих ткива и органа, укључујући хипоталамус, панкреас, јетру, скелетне мишиће, бубреге, ендотел и имуни систем. Повећана продукција већине адипокина утиче на бројне функције, попут апетита, енергетског баланса, имунитета, осетљивости на инсулин, ангиогенезу, крвни притисак, метаболизам масти и хомеостазу глукозе. Лептин, до сада најбоље проучени хормон масног ткива је критички медијатор енергетског баланса. Према су многи ефекти деловања лептина последица његовог непосредног деловања на хипоталамус, функционални лептински рецептор (дуга форма) утврђен је у многим ткивима ван ЦНС-а, укључујући и имуне ћелије. Изгледа да су гојазне особе резистентне на хипоталамичке ефекте лептина (можда због проблема у крвно-можданој баријери), те нема смањења апетита, нити пораста потрошње енергије, а гојазност се одржава. Адипокини попут адипонектина и лептина, бар у физиолошким концентрацијама имају дејства слична инсулину, зато што стимулишу бета оксидацију масних киселина у скелетним мишићима. Улога резистина је мање истражена. Указано је на његов значај на инсулинску резистенцију код пацова, али за сада не и код човека. Адипонектин и резистин имају значај за метаболичку хомеостазу. Њихова концентрација у плазми је инверзно (адипонектин) или директно (резистин) повезана са гојазношћу (и код дијабетеса тип 2), а ефекат на инсулинску резистенцију им је такође опонентан. Адипоцити секретују адипсин, фактор В, и фактор С3. Све у свему, боље разумевање патофизиологије и молекуларног деловања адипокина, у наредним годинама може водити ефикаснијим терапијским стратегијама.

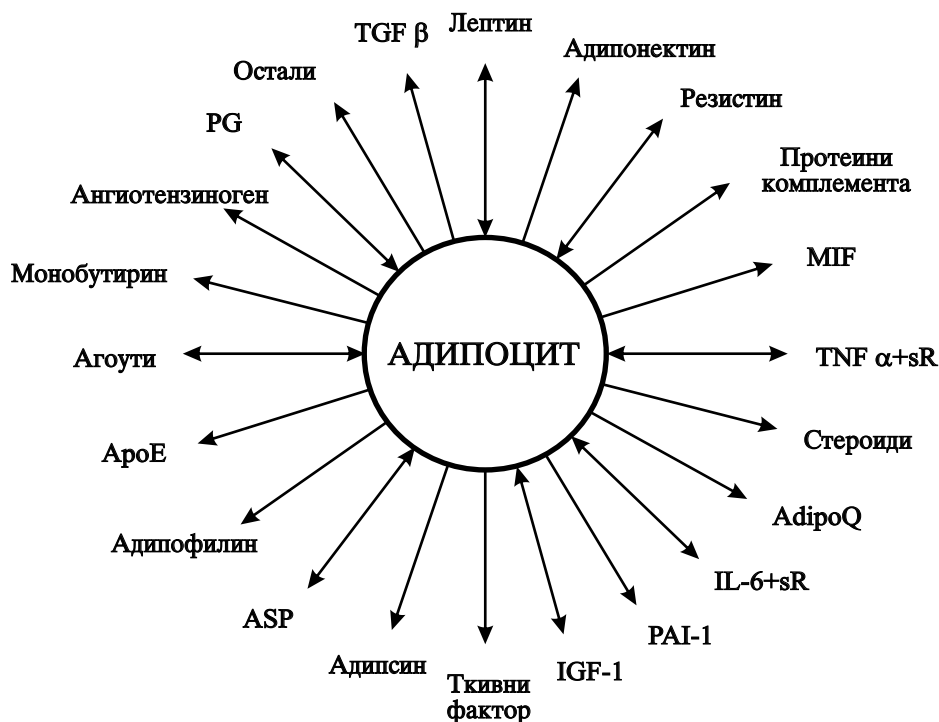
Кључне речи: Адипоцити, Ендокрина функција, Лептин, Резистин, Адипонектин.

УВОД

Масно ткиво је посебна врста везивног ткива у коме преовлађују масне ћелије (адипоцити), организовани у мање или веће групе. У људском телу постоје два типа масног ткива- жуто (бело) и мрко масно ткиво, која се разликују по дистрибуцији, боји, структури, инервацији, метаболичкој активности и патолош-

ким карактеристикама. У одређеном смислу, масно ткиво је један од највећих органа у телу и представља главни депо енергије у облику триглицерида.

Током последње деценије непобитно је утврђено, да масно ткиво, поред основне улоге у депоновању липида, има и ендокрину функцију. Непосред-



Слика 1. - Ендокрина и сигнална функција адипозног ткива

ним интеракцијама или ослобађањем солубилних биоактивних пептида- адипокина, адипоцити регулишу бројне физиолошке и патофизиолошке процесе организма (метаболизам, раст, енергетски баланс, хомеостазу глукозе, имуни одговор, функцију симпатичкуса и хипоталамуса, васкуларни тонус, репродукцију итд.) (1,2). У адипокине се сврставају бројни хормони, цитокини и фактори раста чија се експресија повећава са акумулацијом масног ткива (2) и који испољавају локалне (аутокринна и паракрина секреција) и/или системске ефекте (ендокрина секреција) (1), контролисане сигнаlima сложене интерактивне неуроендокрине мреже.

Неки молекули, који су раније сматрани сигналним супстанцама неадипозног ткива, данас се такође повезују са адипоцитима. Ту спадају компоненте система ренин- ангиотензин, IGF-1, интерлеукин-6 (IL-6), фактор некрозе тумора- α (TNF α), инхибитор-1 плазминоген активатора (PAI-1), ткивни фактор и трансформишући фактор раста- β (TGF- β) (3).

Бело адипозно ткиво секретује и важне регулаторе метаболизма липопротеина, као што су липопротеин липаза, аполипопротеин Е (ApoE) и холестерилестар трансферни протеин (СЕТР) (4), а у њему се врши и интензиван метаболизам стероида (5).

Поред њих масно ткиво продукује лептин, резистин, адипонектин и протеине комплемента- фактор D, фактор В и фактор С3а (3).

Актуелна истраживања настоје да расветле улоге и осталих адипокина, као што су ASP, адипофилин, адипоQ, адипсин, монобутирин, агоути протеин и других фактора, укључених у проинфламаторни и имуни одговор.

Овај рад се ограничава на анализу оних адипокина, чији су структура, функција и физиолошки значај, досадашњим истраживањима у великој мери добро дефинисани.

Лептин

Лептин је протеински хормон, изграђен од 164 аминокиселине, који продукују и луче адипоцити (6). Представља једноставни полипептидни ланац, молекуларне масе од 16 kDa, за који се мисли да има кључни значај у регулисању телесне тежине (7).

Назив лептин потиче од грчког појма "leptos", што значи танак, мршав. Производе га диференцирани адипоцити, премда је његова продукција запажена и у скелетним мишићима, јетри и плаценти (8). Лептин делује на централни нервни систем, посебно на хипоталамус, а резултат тог дејства су смањени унос хране и повећана потрошња енергије (9). Сматра се да представља кључни медијатор енергетског баланса (10). Лептински рецептори припадају I групи цитокинске рецепторске породице (11) и налазе се свуда у телу (12). Идентификовано је неколико алтернативних изоформи лептинских рецептора (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, i Ob-Re) (13). Ob-Ra је транспортер лептина, а Ob-Re растворљива форма трансмембранских лептинских рецептора. Ob-Rb је дуги облик који садржи интрацелуларно сигнално подручје, а показује високу концентрацију у центрима за исхрану хипоталамуса (14). Лептин циркулише делимично везан за протеине плазме, а у ЦНС продире дифузијом кроз капиларне пукотине. У хипоталамусу се везује за рецепторе и стимулише транскрипцију анорексигенних пептида. Орексигене пептиде (нпр. неуропептид Y и про-



Слика 2. - Активности лептина и резистина на моделу миша.

теин који зависи од агуте гена) инхибише (15). Према да су значајни ефекти деловања лептина последица његовог непосредног деловања на неуроне хипоталамуса, функционални лептински рецептор (дуга форма) утврђен је у многим ткивима и ћелијама ван ЦНС-а, укључујући и имуне ћелије (16).

Лептин смањује интрацелуларни ниво липида у скелетним мишићима, јетри и бета ћелијама панкреаса, побољшавајући осетљивост на инсулин. У мишићима се осетљивост на инсулин постиже инхибицијом малонил СоА, који повећава транспорт масних киселина до митохондрија за бета оксидацију. Ове промене се делимично одвијају под утицајем централне симпатичке активације адренергичких рецептора (15).

Показано је, да смањење концентрације лептина код човека, као одговор на депривацију хране, узрокује супресију осовине хипоталамус-хипофиза-

гонаде (17). Ове активности, бар делом, могу бити објашњене супресивним ефектом лептина на продукцију неуропептида Y (NPY) и секрецију неурона у nucleus-и arcuatusu (18).

Доминантна улога лептина је у "сигнализацији глади". Током гладовања лептин се убрзано смањује, а индукује пораст гликокортикоида и смањење тироксина, сексуалних хормона, као и хормона раста. Карактеристично умањење термогенезе током гладовања, као и хиперфагија након њега, су бар делимично условљени сниженим концентрацијама лептина (15).

Сматра се дакле, да лептин делује на регулацију телесне тежине тако што делује на центар за апетит, потрошњу енергије и укупну термогенезу (19).

Синтезу лептина контролише неколико нехормоналних и хормоналних варијабли. И код глодара и човека, стимулатори су прекомерна исхрана, инсулин и гликокортикоиди (20). Супресија је запажена код гладовања (21) и β_3 -адренорецепторских агониста (22).

У клиничке сврхе, важно је нагласити да концентрације серумског лептина показују мерене варијације у 24- часовном циклусу, са пиком током ноћи, у 02.00 ч (23). Концентрације лептина у то време су 30-100% више од концентрација измерених ујутру или рано поподне. Концентрације лептина више су код жена него код мушкараца, а утврђена је и узрасна различитост код деце и адолесцената (24).

Клинички значај лептина и његовог солубилног рецептора

У инсулин-сензитивних појединаца базалне концентрације инсулина и лептина позитивно корелирају. Дијабетес не утиче на секрецију лептина, нити код мршавих, нити код гојазних индивидуа. У поремећајима исхране, какви су апогехија nervosa и bulimia nervosa, концентрације лептина једноставно рефлектују ИТМ (индекс телесне масе, engl. BMI- body mass index) и вероватно телесне наслаге масти (25). Слично другим хормонима, секреција лептина показује циркадијални ритам и осцилаторни образац. Ноћно увећање секреције лептина настаје због оброка, вероватно због кумулативне хиперинсулинемије током читавог дана. Супротно запаженим променама у серумском лептину, у цереброспиналној течности је лептин само умерено повећан код гојазних индивидуа, а проценат лептина у цереброспиналној течности у односу на серумски се смањује логаритамски, са повећањем BMI. Ако су концентрације лептина у цереброспиналној течности било каква индикатор концентрација у интерстицијалној течности мозга, онда хипоталамуси гојазних индивидуа нису изложени абнормално повећаним концентрацијама лептина (26). У прилог добро познатим последицама потпуне дефицијенције лептина, индивидуе са хетерозиготним мутацијама гена за лептин, имају ниску циркулишућу концентрацију лептина и повећану телесну масноћу. Лечење лептином драматично побољшава метаболичке абнормалности (инсулинску резистенцију и

хиперлипидемију) код пацијената са релативним дефицитом лептина, као код липоатрофије. Продукција лептина примарно је регулисана променама метаболизма адипоцита под утицајем инсулина. Дијета и фруктоза које не повећавају секрецију инсулина, доводе до умањене продукције лептина (27).

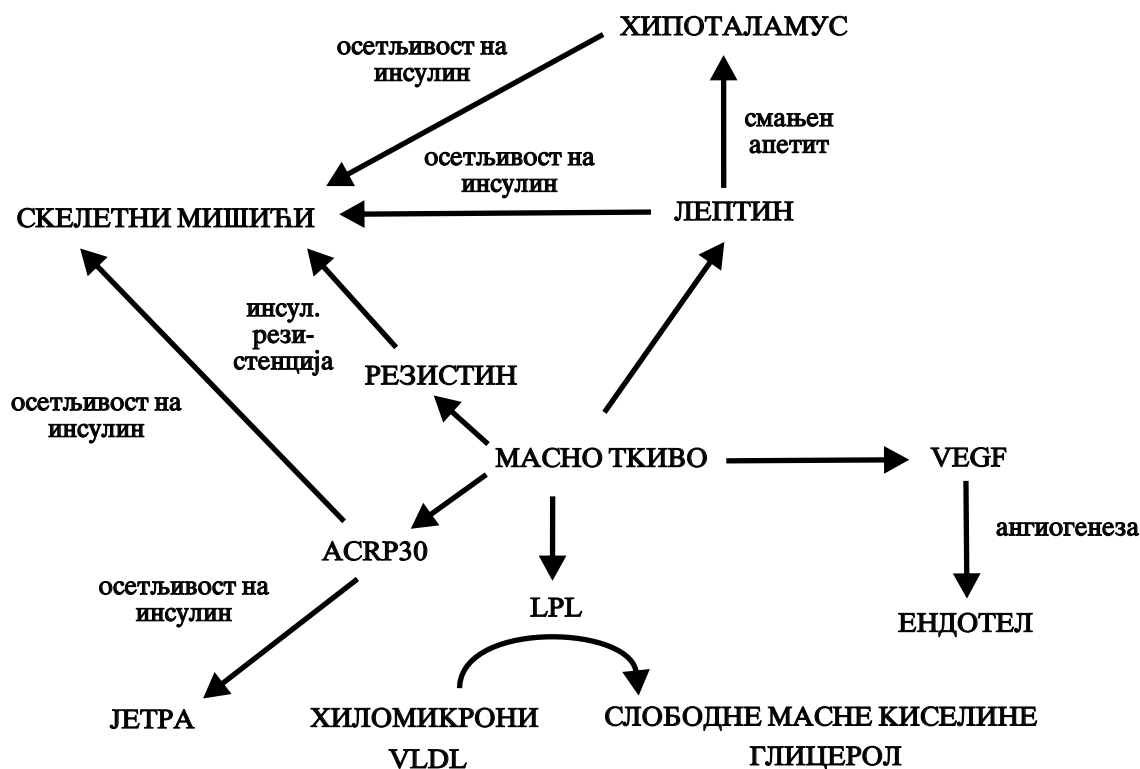
Инсулинска резистенција и абдоминална гојазност могу се повезати и са ниском концентрацијом солубилних лептинских рецептора и ниским односом везаног и слободног лептина. Пацијенти са липодистрофијом имају значајно смањене концентрације лептина у плазми. Апликовање лептина смањује хепатичне масти и побољшава осетљивост на инсулин код човека у овом обољењу (28). Код пацијената са хроничним хепатитисом Ц и вишим ВМ1 и концентрацијом глукозе у крви, озбиљност фиброзе јетре повезана је са серумским лептином. У овом механизму је и тумор некрозис фактор- α (29). Повећане концентрације лептина откривене су у фиброзној и циротичној јетри, док су концентрације лептинског рецептора биле непромењене (30).

Резистин

Резистин је пептид, молекуларне масе од 12.5 kDa, богат цистеином. Продукују га и секретују адипоцити, а присутан је у циркулацији. Откривање резистина, заједно са другим адипоцитним хормонима, усмерило је интензивна истраживања на улогу медијатора који су продукт масног ткива у гојазношћу индуковану инсулинској резистенцији и дијабетесу тип 2.

Резистин настаје током адипогенезе. Један је од три сродна протеина, позната као resistin-like molecules (RELMs), резистину слични молекули или по другим ауторима, близак је резистину сличним молекулима α , β и γ , по структури и функцији (31). Производи га жуто и мрко масно ткиво, а идентификован је у хипоталамусу, хипофизи, надбубрегу, панкреасу, гастроинтестиналном тракту, миоцитима, слезини, белим крвним зрнцима и плазми. Нађен је и у инфламираном подручју (експериментално индукована алергијска инфламација плућа миша), у бронхоалвеоларној течности (32). Улога RELM- α је изгледа у преживљавању неурона, посредством фактора раста нервног ткива и вероватно у измени неуронског одговора бронхијалног стабла на инфламаторне стимулусе. RELM- β се у изобилу налази у интестинуму (31) и његова активност значајно расте код тумора колона миша, наговештавајући посебну улогу у туморогенези. RELM- β доводи и до хепатичне инсулинске резистенције (33).

Steppan и сарадници, (2001) су идентификовали iRNK, копију гена која носи информацију за редослед аминокиселина у резистину, селективним издавањем cDNA из линије клонираних адипоцита миша, после третмана тиазолидинидима (34). Резистин је откривен као последица трагања за објашњењем зашто тиазолидиниди, када делују на пероксисомни proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) адипоцита, појачавају искоришћавање глукозе у скелетној мускулатури. Претпостављало се да масно ткиво секретује хормоне који доводе до инсулинске резистенције и да



Слика 3. - Комплексна улога масног ткива.

тиазолидиниди делују тако што ометају продукцију овог хормона. Идентификовање гена који регулишу адипоцитну диференцијацију, а чија активност престаје код зрелих адипоцита изложених росиглитазону (лек који повећава осетљивост на инсулин) довело је до открића резистина (35).

Резистин може представљати значајну везу између пораста масног ткива и резистенције на инсулин. Код миша се резистин предоминантно налази у белом адипозном ткиву и може се дефинисати у серуму, показујући да га секретују адипоцити и да делује у удаљеним ткивима. Податак, да је код гојазних мишева, резистин у серуму значајно повишен, а да се његова концентрација снижава применом росиглитазона и других тиазолидинида који повећавају осетљивост на инсулин, указује на могућност, да резистин има улогу медијатора инсулинске резистенције. Осим тога, неутрализација активности резистина апликацијом антитела, умањује ниво глукозе у крви и побољшава осетљивост на инсулин код гојазних, инсулин-резистентних мишева, а инјекцијом резистина се погоршава толеранција глукозе, а индукује инсулинска резистенција. Код адипоцита, резистин инхибише унос глукозе стимулисан инсулином, а антитела против резистина подстичу транспорт глукозе у те ћелије, наводећи на став, да би ендогени резистин могао имати аутокрине ефекте (35).

Kim и сар. истичу, да се ниво резистина смањује код инсулин-дефицијентног дијабетеса на моделу миша, а да се апликацијом инсулина, брзо повећава ниво резистина до нормале у адипозном ткиву. Оба запажања указују да инсулин модулише сопствену активност преко регулације резистина, а да резистин може утицати на масно ткиво кроз негативни feedback: повећава се у току диференцирања адипоцита, али изгледа да инхибише адипогенезу (36).

In vitro експерименти потврђују да резистин излучују зрели адипоцити, а да он има инхибиторни ефекат на, инсулином стимулирано искоришћавање глукозе током диференцијације 3T3-L1 адипоцита. *In vivo* експерименти указују на повећану активност резистина, код дијетом индуковане или генетске гојазности миша. Поред тога, неутрализација резистина применом антирезистинског имуноглобулина G преобраћа хипергликемију код гојазних мишева, а примена егзогеног резистина слаби толеранцију глукозе нормалних мишева. Ови почетни резултати, премда нису до краја децидни, воде ка једноставном закључку да резистин секретују зрели адипоцити, пропорционално степену гојазности и да резистин делује на инсулин-сензитивне ћелије као антагонист, инсулинском посредовању преузимања и искоришћавања глукозе (37).

Ефекти резистина, истраживани су *in vivo* у адипоцитној и миоцитној ћелијској линији. Почетни експерименти показали су да неутрализација резистина, код дијетом-условљеног модела гојазности миша, смањује ниво глукозе у крви и побољшава осетљивост на инсулин. Надаље, интраперитонеална инјекција егзогеног резистина код нормалног миша

доводи до интолеранције глукозе и хиперинсулинемије. У 3T3-L1 адипоцита, антисерум на резистин доводи до повећања инсулином-стимулисаног преузимања глукозе, док сам резистин има инсулин-антагонистички ефекат (37).

Регулација експресије гена за резистин, унутар адипоцита, екстензивно је истраживана, а излагање инсулину, изгледа да је супримира, код диференцираних 3T3-L1 адипоцита (38).

Инхибиторни ефекат инсулина на резистин није показан у свим студијама. Једно саопштење указује на повећану секрецију резистинског протеина, код 3T3-L1 адипоцита који су били акутно и хронично стимулирани инсулином (39).

Резистин има улогу у одржавању метаболичке хомеостазе. Његов ниво у плазми је директно повезан са гојазношћу (адипонектина инвертно). Њихово деловање на инсулин је такође опонентно. Резистин *in vitro* инхибише стимулирано ослобађање допамина и норадреналина, док је без утицаја на серотонин, те се може закључити, да слично лептину, али не и адипонектину, на централном нивоу регулише енергетски баланс, инхибицијом ослобађања катехоламина из хипоталамуса (40).

Експресија резистина, као одговор на различите инфламаторне стимулусе разматрана је код 3T3-L1 адипоцита. Две студије су показале да дексаметазон повећава експресију резистина у овим ћелијама и белом адипозном ткиву миша (38). Резултати добијени коришћењем мрких адипоцита, показују јасну разлику између регулаторних механизма белог и мрког масног ткива, указујући да резистин има одвојене улоге у енергетском метаболизму и термогенези. Излагање диференцираних мрких адипоцита инсулину и тиазолидинидима, доводи до повећања експресије резистина, док је дексаметазон и изопротеренол умањују (41).

Разумевање сигналних путева, укључених у генску експресију за резистин је побољшано. Нуклеарни транскрипциони фактор, ССАТ/enhancer-binding protein- α и PPAR- γ , изгледа представљају противтежу један другом, наизменично стимулирајући и супримирајући експресију гена за резистин. Улога PI3-киназе и MAP киназе у експресији гена за резистин није јасна. Постоје подаци да стимулација ових путева умањује експресију гена за резистин (42).

Експресија резистина истраживана је у бројним моделима инсулинске резистенције код глодара. Лактација (43), излагање хладноћи (44) и кахексија као последица канцера (45) повезани су са променама у инсулинској резистенцији, без икаквих промена експресије гена за резистин. Бројне студије указују на значајну повезаност између експресије гена за резистин и промена инсулинске резистенције. Администрирањем хормона раста (GH), GH-дефицитарним пацовима, значајно се повећава експресија резистина у белом масном ткиву (46).

Начин синтезе резистина у хуманом масном ткиву и даље је нејасан. Оригинална запажања да се резистин увећава са степеном диференцијације ади-

поцита је под знаком питања. Уочено је повећање резистина у примарној култури хуманих преадипоцита, са једва приметним нивоом зрелих адипоцита (47). У међувремену, неки тимови нису успели да пронађу резистин у адипоцитима, указујући уместо тога на обиље iRNK за резистин у мононуклеарима (48). Код човека је резистин идентификован у плаценти и панкреатичним острвцима. Интересантно је четвороструко повећање резистина пронађено у панкреатичним острвцима инсулин-резистентних трансгених мишева. Ово иде у прилог могућности да резистин има значај за хомеостазу глукозе (49).

Клинички значај резистина

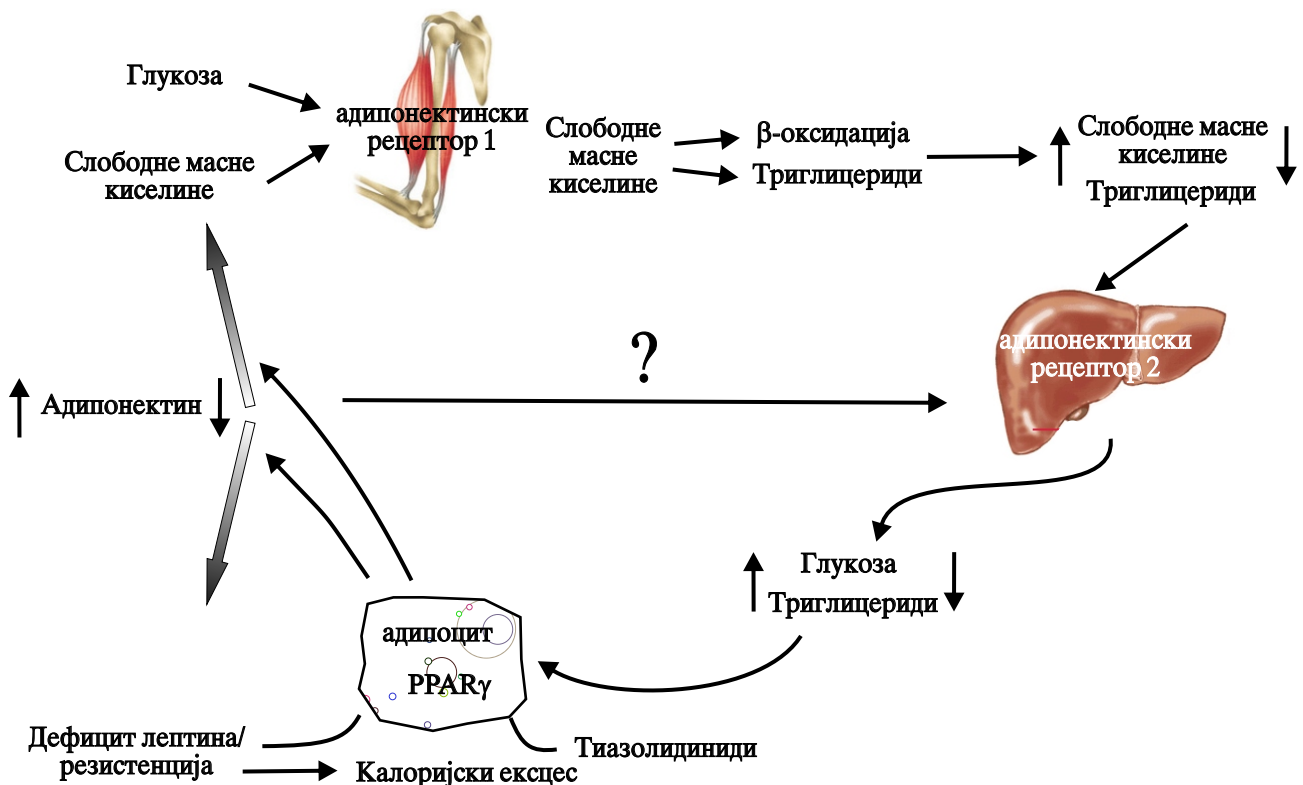
Могући однос између серумске концентрације резистина и маркера инсулинске резистенције је нејасан. Премда неке студије показују позитивну корелацију са телесном масти (50) и инсулинском резистенцијом (51), други не запажају однос између генске експресије за резистин и телесне тежине или осетљивости на инсулин (44). У опсежној студији болесника са и без дијабетеса, укључујући и оне са високим индексом масноће (ВМИ, тј body mass index) није утврђен однос између концентрације резистина у плазми и ВМИ или дијабетесног статуса (52). Међу 65 пацијената са есенцијалном хипертензијом (укључујући 13 са дијабетесом тип 2 и 26 са стањем смањене толеранције глукозе), током гладовања, ниво серумског резистина био је значајно виши међу пацијентима са дијабетесом, у односу на оне који су имали сма-

њену толеранцију глукозе. Ова корелација је још значајнија по хомогенизовању, сходно старосном добу, ВМИ и полу (53).

Адипонектин

Адипонектин, протеин са молекулском масом од 30 kDa, је специфични, секретовани протеин адипоцита, са улогом у хомеостазу глукозе и липида. Циркулишуће концентрације адипонектина су високе (500-30000 µg/L) и учествују са 0.01% у укупним протеинима плазме (54). Структура адипонектина укључује N-терминални, колагену сличан домен и C-терминални глобуларни домен, попут комплементског фактора C1q. Адипонектин настаје у току диференцијације адипоцита, а његову секрецију стимулише инсулин. Дефинисана су и два рецептора за адипонектин, названа AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 је примарно производ скелетне мускулатуре, док је AdipoR2 примарно утврђен у ткиву јетре (55).

Инјекција адипонектина негојазном дијабетичном мишу води ка смањењу концентрације глукозе, независно од инсулина (56). Запажена је негативна корелација између гојазности и циркулишућег адипонектина, а адипонектинске концентрације се повећавају са губитком телесне тежине (57). Смањене концентрације адипонектина повезане су са инсулинском резистенцијом и хиперинсулинемијом, а пацијенти са дијабетесом тип 2 имају смањен циркулишући адипонектин. Тиазолидиниди повећавају адипонектин код пацијената са инсулинском резистенцијом.



Слика 4. - Рецептори за адипонектин.

Висока концентрација адипонектина повезана је са смањењем ризика за дијабетес тип 2 (58). Синтезу и секрецију адипонектина регулише неколико механизма. Мали адипоцити секретују инсулин-сензитивне hormone: адипонектин, лептин и друге hormone сличне пептиде. Хипертрофија адипоцита, условљена дијетом са уносом великих количина масти, проузрокује смањење производње и секреције инсулин-сензитивних hormone, а повећава инсулин-резистентне hormone, доводећи до инсулинске резистенције у гојазности.

Умањење активности PPAR-а, који припада суперфамилији нуклеарних hormoneских рецептора, доводи до заштите од гојазности и дијабетеса тип 2, који се развијају након дијете са великим количинама масти. Адипонектин умањује синтезу липида и продукцију глукозе у јетри и доводи до пада концентрације глукозе и слободних масних киселина у крви. Поред тога, производња триглицерида се смањује, а оксидација масти и губитак енергије у мишићима расте (59).

И инсулин и IGF-1 повећавају синтезу адипонектина у белом адипозном ткиву. Синтеза и секреција адипонектина смањени су у присуству калоријских вишкова, посебно повезаних са мањком лептина (59).

Адипонектин може повећати осетљивост хепатоцита на инсулин, било директном акцијом или индиректно, снижавањем концентрације циркулишућих липида преко деловања на мишиће. На тај начин, примена адипонектина може довести до побољшања осетљивости на инсулин и толеранцију глукозе, као и кориговања хипергликемије повезане са гојазношћу (60). Адипонектин има антиагерогену и антиинфламаторну улогу. Концентрације адипонектина у плазми смањене су код пацијената који имају обољење коронарних артерија (61).

Клинички значај адипонектина

Повећана концентрација адипонектина у serumу повезана је са повећаном осетљивошћу на инсулин и толеранцију глукозе (62). Сходно томе, размишља се да би адипонектин или лек који стимулише секрецију или пак деловање адипонектина, могао бити од значаја у обољењима која су комбинована са инсулинском резистенцијом (дијабетес мелитус тип 2, метаболички синдром и гојазност). Запажене су ниске концентрације адипонектина у снажној инсулинској резистенцији, која прати липоатрофију код животињских и хуманих модела (63). Терапија адипонектином може бити ефикасна у поништавању инсулинске резистенције код липодистрофичних поремећаја и метаболичких синдрома (64).

Антиинфламаторни ефекти адипонектина показују да је он интересант превентивни чинилац развоја атеросклерозе, посебно у клиничким ситуацијама које су повезане са ниском концентрацијом адипонектина у плазми. Разумљиво је да примена адипонектина може бити корисна и у превенцији кардиоваскуларних обољења код одређених пацијената. По-

даци указују да повећање адипонектина у плазми може бити корисно у превенцији поновних васкуларних стеноза после васкуларне интервенције (65). Даља истраживања, код болесника са напред наведеним стањима, као и другим хипоадипонектичним стањима потребна су ради разјашњавања аспеката потенцијалне терапијске вредности овог адипоцитокина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2548-64.
2. Diamond F.: The endocrine function of adipose tissue. *Growth Genet Horm* 2002; 18:17-23.
3. Kim S., Moustaid-Moussa N.: Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J. Nutr* 2000; 130: 3110S-3115S.
4. Andersson K., Gaudiot N., Ribière C., Elizalde M., Giudicelli Y., Arner P.: A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1639-1645.
5. Siiteri P.K.: Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 277-82.
6. Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature (London)* 1995; 372:425-432.
7. Friedman J.M., Halaas J.L.: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;22:763-770.
8. Baratta M.: Leptin from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 2002;8: 282-292.
9. Webber J.: Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:539-543.
10. Schwartz M.W. et al.: Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661671.
11. Tsiotra P.C., Pappa V., Raphis S.A., Tsigos C.: Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications for leptin's actions. *Metabolism* 2000;49:1537-1541.
12. Trayhurn P., Hoggard N., Mercer J.G., Rayner D.V.: Leptin: fundam. aspects. *Int J Obes Relat Met. Disord* 1999; 23: 22-28.
13. Wallace A.M.: Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000;37:244-252.
14. Funahashi H., Yada T., Suzuki R., Shioda S.: Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. *Int Rev Cytol* 2003;224:1-27.
15. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E.: The Endocrine Function of Adipose Tissue: An Update. *Clin Endocrinol* 2006; 64 (4): 355-365.
16. Gainsford T. et al.: Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93: 14564-14568.
17. Veniant M.M., LeBel C.P.: Leptin: from animals to humans. *Curr Pharm Des* 2003;9:811-818.
18. Magni P.: Hormonal control of the neuropeptide Y system. *Curr Protein Pept Sci* 2003;4:45-57.
19. D.Adamo M.: Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes* 1998;47:1625-1629.
20. Koutkia P., Canavan B., Johnson M.L., DePaoli A., Grinspoon S.: Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E372-E379.
21. Leibl R.L.: The role of leptin in the control of body weight. *Nutr Rev* 2002;60:S15-S19discussion S6884, 8587.
22. Sliker L.J., Sloop K.W., Surface P.L., Kriauciunas A., La Quier F., Manetta J. et al.: Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996; 271:5301-5304.

23. Sinha M.K., Ohannesian J.P., Heiman M.L., Kriaciunas A., Stephens T.W., Magosin S. et al.: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344-1347.
24. Blum W.F., Juul A. et al.: Reference ranges of serum leptin. Blum WF et al eds. *Leptin: the voice of adipose tissue* 1997: 318-326 Johann Ambrosius Verlag Heidelberg.
25. Gale S.M., Castracane V.D., Mantzoros C.S.: Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr* 2004;134:295-298.
26. Kurrimbux D., Gaffen Z., Farrell C.L., Martin D., Thomas S.A.: The involvement of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers in the distribution of leptin into and out of the rat brain. *Neuroscience* 2004;123:527-536.
27. Havel P.J.: Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53(Suppl 1):S143-S151.
28. Oral E.A., Simha V., Ruiz E., Andewelt A., Premkumar A., Snell P. et al.: Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570-578.
29. Piche T., Vandenbos F., Abakar-Mahamat A. et al.: The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11:91-96.
30. Otte C., Otte J.M., Strodthoff D., et al.: Expression of leptin and leptin receptor during the development of liver fibrosis and cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:10-17.
31. Steppan C., Brown E., Wright C. et al.: A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 502-506.
32. Holcomb I., Kabakoff R., Chan B. et al.: FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein assoc. with pulmon. inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000;19: 4046-4055.
33. Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L.: Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-230.
34. Steppan C.M. et al.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
35. Harris M.I., Eastman R.C.: Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:230-236.
36. Kim K.H., Lee K., Moon Y.S., Sul H.S.: A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001;276:11252-11256.
37. Rea, R., Donnelly R.: Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity?. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2004; 6:163.
38. Haugen F., Jorgensen A., Drevon C., Trayhurn P.: Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507: 105-108.
39. Zhong Q., Lin C., Clank K., Kemppainen R., Schwartz D., Judd R.: Endothelin-1 inhibits resistin secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 383-387.
40. Brunetti L., Orlando G., Recinella L. et al.: Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol*. 2004; 493(1-3):41-4.
41. Viengchareun S., Zennaro M., Pascual-Le Tallec L., Lombres M.: Brown adipocytes are novel sites of expression and regul. of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002; 532: 345-350.
42. Song H., Shojima N., Sakoda H. et al.: Resistin is regulated by C/EBPs, PPARs, and signal-transducing molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299: 291-298.
43. Bing C., Gomez-Ambrosi J., Zabalegui N., Williams G., Trayhurn P.: Resistin and RELM-alpha gene expression in white adipose tissue of lactating mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 458462.
44. Puerta M., Abelenda M., Rocha M., Trayhurn P.: Effect of acute cold exposure on the expression of the adiponectin, resistin and leptin genes in rat white and brown adipose tissues. *Horm Metab Res* 2002; 34: 629634.
45. Gomez-Ambrosi J., Zabalegui N., Bing C., Tisdale M., Trayhurn P., Williams G.: Weight loss in tumour-bearing mice is not associated with changes in resistin gene expression in white adipose tissue. *Horm Metab Res* 2002; 34: 674-677.
46. Delhanty P., Mesotten D., McDougall F., Baxter R.: Growth hormone rapidly induces resistin gene expression in white adipose tissue of spontaneous dwarf (SDR) rats. *Endocrinology* 2002; 143: 2445-2448.
47. Janke J., Engeli S., Gorzelnik K., Luft F., Sharma A.: Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10: 15.
48. Nagaev I., Smith U.: Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 561-564.
49. Yura S., Sagawa N., Itoh H. et al.: Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocr. Metab* 2003; 88: 1394-1397.
50. Yannakoulia M., Yiannakouris N., Blucher S., Matalas A., Klimis-Zacas D.: Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730-1736.
51. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J.: Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331-335.
52. Fehmann H., Heyn J.: Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res* 2002; 34: 671-673.
53. Zhang J.L. et al. : Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet Med* 2003; 20: 828-831.
54. Berg A.H., Combs T.P., Scherer P.E.: ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-89.
55. Yamauchi T. et al. : Cloning of adiponectin receptors that mediate anti-diabetic metabol. effects. *Nature* 2003;423:762-769.
56. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-953.
57. Faraj M., Havel P.J., Phelis S., Blanck D., Snideman A.D., Cianflone K.: Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-1602.
58. Spranger J., Kroke A., Mohlig M. et al.: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mell. *Lancet* 2003; 361:226-228.
59. Saltiel A.R.: You are what you secrete. *Nat Med* 2001;7:887-8.
60. Ruan H., Lodish H.F.: Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of TNF-Cytokine Growth Factor Rev 2003;14:447-455.
61. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y. et al.: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1565-1569.
62. Goldfine A., Kahn C.R.: Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003;362:1431-1432.
63. Ravussin E., Smith S.R.: Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-378.
64. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I.: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
65. Dzielinska Z. et al.: Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein adiponectin in hypertensive men with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003;110:365-369.