

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz¹, Piotr Kocelak¹, Bartłomiej Orlik², Gabriela Handzlik², Łukasz Juszczyk²

¹Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności?

New adipokines – good or bad for pathogenesis of insulin resistance?

STRESZCZENIE

Tkankę tłuszczową można uznać za największy „gruczoł endokryny” w ludzkim organizmie. W ostatnich latach gwałtownie rosła liczba znanych adipokin (hormonów tkanki tłuszczowej).

W wielu badaniach, w tym też własnych, obserwowano związek między zwiększonym wydzielaniem adipokin, takich jak: TNF- α , IL-6, leptyna i rezystyna, oraz zmniejszonym wydzielaniem adiponektyny i rozwojem insulinooporności. W ciągu ostatnich pięciu lat opisano nowe adipokiny, takie jak: wisfatyna, waspina, omentyna i białko wiążące retinol 4 (RBP-4, *retinol binding protein 4*).

W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa, przybliżając czytelnikowi wiedzę dotyczącą roli nowo poznanych adipokin w patogenezie insulinooporności.

Stężenie **wisfatyny** w surowicy jest zwiększone w otyłości, a w badaniach doświadczalnych dowiedziono, że wykazuje ona działanie insulinomimetyczne. W zespole metabolicznym obserwowano obniżenie wskaźnika wisfatyna/insulina.

Waspina jest pochodzącą z tkanki tłuszczowej proteazą serynową, której wydzielanie rośnie w otyłości. W badaniach doświadczalnych po podaniu waspiny obserwowano poprawę tolerancji glukozy i insulinooporności.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz
Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
tel./faks: (0 32) 208 85 04
e-mail: magols@esculap.pl
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 14.07.2009 Przyjęto do druku: 13.08.2009

Omentyna wydzielana jest przez komórki podścieliska tkanki tłuszczowej, ale nie przez adipocyty, a jej wydzielanie zmniejsza się w otyłości. Nasila ona stymulowany przez insulinę przez błonowy transport glukozy i fosforylację Akt w adipocytach, co sugeruje, że zwiększa insulinooporność.

Białko wiążące retinol 4 (RBP-4) jest białkiem wydzielanym przez tkankę tłuszczową, którego stężenie w surowicy rośnie w otyłości. W badaniach doświadczalnych obserwowano, że wpływa ono na rozwój insulinooporności w wątrobie i tkance mięśniowej.

Podsumowując, można stwierdzić, że rosnąca z każdym rokiem liczba danych doświadczalnych odnośnie substancji wydzielanych przez tkankę tłuszczową zaangażowanych w patogenezy insulinooporności nie pozwoliła na wyjaśnienie wielu wątpliwości dotyczących rozwoju tego często występującego zaburzenia u ludzi.

Słowa kluczowe: tkanka tłuszczowa, adipokiny, insulinooporność

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 4, 236-244

ABSTRACT

Adipose tissue may be regarded as the biggest "endocrine gland" in the human body. Number of well-known adipokines (hormones of adipose tissue) have been increasing rapidly during the last years. In many studies, included ours, increased secretion of adipokines such as: TNF- α , IL-6, leptin and resistin and decreased secretion of adiponectin in obesity have been linked with development of insulin resistance. In the last five years new adipokines such as: visfatin, vaspin, omentin and retinol binding protein-4 (RBP-4) have been described.

This review summarizes the current literature and presents the up to date knowledge concerning the role of new adipokines in the development of insulin resistance.

Serum concentration of **visfatin** increases in obesity and experimental studies revealed its insulinmimetic action. In metabolic syndrome decreased visfatin/insulin index was observed.

Vaspin is a serine protease secreted by adipose tissue in increased amount in obesity. Experimental studies revealed that vaspin improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice.

Omentin is produced and secreted by stromal cells of adipose tissue but not by adipocytes. Its secretion is decreased in obesity. Omentin increases insulin-stimulated transmembrane transport of glucose and fosforylation of Akt in adipocytes. It suggests that omentin increases insulin sensitivity.

Retinol binding protein 4 (RBP-4) is a protein secreted by adipose tissue in increased amount in obesity. Experimental studies revealed that RBP-4 participated in the development of insulin resistance in liver and muscular tissue.

In summary, regardless of increasing number of experimental data concerning substances secreted by adipose tissue, involved in the development of insulin resistance, there are still many uncertainty of their role in the pathogenesis of this often disturbance in humans.

Key words: adipose tissue, adipokines, insulin resistance

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 4, 236–244

Wstęp

Tkanka tłuszczowa składa się z komórek tłuszczowych, tkanki łącznej podścieliska, komórek endotelium naczyń nerwowych i komórek układu immunologicznego (monocytów i makrofagów) [1]. Aktywność wydzielniczą wykazują wszystkie składowe tkanki tłuszczowej, przy czym niektóre adipokiny produkowane są wyłącznie przez adipocyty, a inne przez pozostałe składowe tej tkanki [2]. W otyłości szczególnie zwiększa się aktywność wydzielnicza makrofagów zlokalizowanych w tkance tłuszczowej, a jednocześnie wzrasta ich liczba. Makrofagi i adipocyty mogą wywierać wzajemnie wpływ na swoją aktywność [3]. Wydaje się, że wzrost objętości adipocytów i zwiększona liczba oraz aktywność makrofagów w tkance tłuszczowej otyłych są głównymi czynnikami wpływającymi na zmiany wydzielania adipokin.

W wielu badaniach wykazano zależność między zmianami wydzielania adipokin obserwowanymi w otyłości a rozwojem insulinooporności. Z jednej strony insulinooporność tkanki tłuszczowej można traktować jako mechanizm obronny ustroju (insulina stymuluje gromadzenie triglicerydów w adipocytach) przed osiągnięciem punktu, po którego przekroczeniu otyłość uniemożliwi poruszanie się. Z drugiej strony insulinooporność tkanki tłuszczowej może przyczyniać się do ekstopowego gromadzenia zapasów tłuszczowych

w hepatocytach i komórkach mięśniowych, co z kolei wpływa na rozwój insulinooporności tych tkanek. Z opisanym mechanizmem patogenetycznym związana jest coraz powszechniej uznawana lipotoksyczna teoria rozwoju insulinooporności [4–7].

Od wielu lat znana jest rola **wolnych kwasów tłuszczowych** w rozwoju insulinooporności. Wzrost ich oksydacji u otyłych powoduje upośledzenie komórkowego wychwytu glukozy, ponieważ kwasy tłuszczowe konkurują z glukozą jako substraty energetyczne [8, 9]. Sugeruje się również, że wolne kwasy tłuszczowe mogą bezpośrednio wpływać na zmniejszenie fosforylacji substratu 1 receptora insulinowego (IRS-1, *receptor substrate 1*), co powoduje zahamowanie aktywacji receptora insulinowego oraz zmniejsza aktywność insulinowrażliwego transportera glukozy (GLUT-4) [10, 11]. Podobny wpływ na aktywność receptora insulinowego wywiera zwiększone stężenie **czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , tumor necrosis factor α)** i **interleukiny 6 (IL-6, interleukin 6)**. Cytokiny te aktywują hamujące sygnał insulinowy kinazy serynowo-tyrozynowe JNK, IKK i PCK- θ (kinaza białkowa θ). Aktywacja tych kinaz hamuje autofosforylację tyrozyny i stymuluje fosforylację seryny IRS-1, przez co powinowactwo IRS-1 do receptora insulinowego ulega znacznemu osłabieniu [12, 13, 14]. Czynniki martwicy nowotworu α może hamować szlak insuliny w adipocytach również na poziomie poreceptorowym, zmniejszając aktywność kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3-K) oraz hamując ekspresję genu *GLUT-4* [15]. Ponadto TNF- α pobudza proces lipolizy, przez co powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, i również za ich pośrednictwem może wpływać na rozwój insulinooporności [16]. Kolejnym mechanizmem, przez który TNF- α indukuje insulinooporność tkanek obwodowych, jest aktywacja czynnika jądrowego NF- κ B oraz stymulacja transkrypcji cytokin i molekuł adhezyjnych. To działanie TNF- α hamowane jest przez adiponektynę [17]. W otyłości zmniejsza się produkcja **adiponektyny**, co sprzyja nasileniu prozapalnego działania TNF- α [18, 19]. Poza tym adiponektyna zmniejsza w wątrobie aktywność enzymów szlaku glukoneogenezy [20] oraz stymuluje oksydację wolnych kwasów tłuszczowych w komórkach mięśniowych [21].

Leptyna produkowana głównie przez zróżnicowane adipocyty [22] stymuluje lipolizę wewnątrzkomórkowych triglicerydów w komórkach mięśniowych, natomiast w wątrobie i wyspach trzustkowych hamuje lipogenezę [23]. Leptyna zmniejsza produkcję insuliny, działając przez swoje receptory zlokalizowane w komórkach β wysp trzustkowych [24] i hamując aktywację kanałów potasowych zależnych od ATP [1, 25]. Ten hormon wpływa również na rozwój insulinooporności

wątrobowej przez stymulację ekspresji karboksykinazy PEP [26] oraz zmniejszenie ekspresji glukokinazy, co nasila glukoneogenezę i hamuje glikogenezę [27].

Kolejną adipokina, której rola w rozwoju insulinooporności została dobrze poznana, jest **rezystyna**. U ludzi produkowana jest ona głównie przez monocyty i makrofagi, a jej synteza indukowana jest podczas adipogenezy [28, 29]. Zaobserwowano także, że produkcja rezystyny przez makrofagi stymulowana jest przez TNF- α i IL-6 [30]. W otyłości obserwuje się wzrost stężenia w surowicy rezystyny [31]. W badaniach doświadczalnych wykazano antagonistyczne działanie rezystyny w stosunku do insuliny [32, 33]. Wydaje się, że u ludzi rezystyna działa na szlak sygnałowy insuliny, powodując defosforylację 3-fosforylowanego fosfoinozytolu [34]. Ponadto rezystyna aktywuje szlak NF- κ B, w wyniku czego indukuje produkcję TNF- α , IL-6 i IL-12 [35]. Rola TNF- α w rozwoju insulinooporności została opisana powyżej. Natomiast IL-6 uczestniczy głównie w rozwoju insulinooporności wątrobowej przez aktywację cytoplazmatycznych kinaz Janus (JAKs) oraz aktywację PI-3-kinazy i kaskady aktywowanych mitogenicznie kinaz białkowych [36–39].

Opisane pokrótce mechanizmy indukujące insulinooporność, w których uczestniczą znane od ponad 10 lat adipokiny, są złożone, co utrudnia przełożenie tej teoretycznej wiedzy na praktykę kliniczną.

W ciągu ostatnich pięciu lat zidentyfikowano i opisano kolejne adipokiny mogące uczestniczyć w rozwoju związanej z otyłością insulinooporności. Kontrowersyjne dane z dotychczasowych badań dotyczące roli wisfatyny, waspiny, omentyny i białka wiążącego retinol sprawiają, że mimo upływu czasu budzą one wciąż duże zainteresowanie badaczy. Ich potencjalne znaczenie dla rozwoju insulinooporności omówiono poniżej.

Wisfatyna

W 2005 roku w wisceralnej tkance tłuszczowej zidentyfikowano gen czynnika wzrostu dla wczesnych komórek B (PBEF, *pre-B cell colony-enhancing factor*), a produkt tego genu nazwano wisfatyną. Ekspresja mRNA wisfatyny rośnie istotnie w procesie różnicowania preadipocytów do adipocytów [40]. Początkowo wykazano, że u otyłych stężenie w surowicy wisfatyny jest podwyższone [41] i wykazuje istotną dodatnią korelację z polem tłuszczu trzewnego ocenianym przy użyciu tomografii komputerowej [40]. Jednakże dalsze badania wykazały ekspresję wisfatyny również w podskórnej tkance tłuszczowej oraz dodatnie korelacje między stężeniem w surowicy wisfatyny a procentową zawartością tłuszczu w organizmie i wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), a także brak zależności ze wskaźnikiem talia–biodro

(WHR, *waist/hip ratio*) [42]. Obecnie wiadomo, że wisfatyna w tkance tłuszczowej jest produkowana zarówno przez adipocyty, jak i makrofagi [43].

Ekspresja genu wisfatyny w tkance tłuszczowej jest regulowana przez wiele czynników, takich jak insulina, TNF- α i testosteron. Czynnikiem martwicy nowotworu α jest silnym stymulatorem produkcji wisfatyny przez adipocyty, jak również makrofagi. Natomiast wolny testosteron hamuje ekspresję genu wisfatyny w podskórnej i brzusznej tkance tłuszczowej [44].

Wisfatyna indukuje różnicowanie preadipocytów do adipocytów, a także syntezę i akumulację triglicerydów w adipocytach. Wisfatyna zwiększa również ekspresję genów PPAR γ , syntazy kwasów tłuszczowych, acylotransferazy diacyloglicerolu i adiponektyny [40]. Ta adipokina wykazuje również silne właściwości prozapalne, aktywując leukocyty oraz stymulując produkcję cytokin takich jak TNF- α , IL-1 β i IL-6 [45]. W badaniach własnych obserwowano dodatnią korelację między stężeniem w surowicy wisfatyny i TNF- α u otyłych kobiet z zespołem metabolicznym, co może nasuwać wątpliwości co do postrzegania zwiększonego wydzielania tej adipokiny u osób otyłych jako zjawiska korzystnego [46].

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na myszach wykazano, że dożylnie podanie wisfatyny zmniejsza stężenie glukozy, nie wpływając równocześnie na stężenie insuliny, co zasugerowało, że wisfatyna posiada właściwości insulinomimetyczne. Wisfatyna wywiera działanie hipoglikemizujące przez receptor insulinowy, wiąże się ona jednak z tym receptorem w innym miejscu niż insulina. Połączenie wisfatyny z receptorem insulinowym powoduje fosforylację receptora insulinowego oraz IRS-1 i IRS-2, wiązanie PI3-K do IRS-1 i IRS-2, a także fosforylację kinazy Akt i mitogenicznie aktywowanej kinazy białkowej (MAPK) [40]. Dlatego wydaje się, że wisfatyna może pobudzać nie tylko metaboliczne szlaki działania insuliny, ale również szlaki mitogenne. Mimo jednak podobnego do insuliny powinowactwa wisfatyny do wiązania się z receptorem insulinowym w warunkach fizjologicznych, jej stężenie w surowicy jest niższe niż insuliny (na czczo o 10%, a po posiłku o 3%), dlatego wydaje się, że jej wpływ na gospodarkę węglowodanową jest niewielki. Być może nasilenie produkcji wisfatyny u otyłych jest mechanizmem kontrregulacyjnym, opóźniającym rozwój insulinooporności, chociaż wydaje się, że w miarę nasilania się zaburzeń i rozwoju zespołu metabolicznego mechanizm ten może być niewystarczający. W badaniach własnych obserwowano wyższe stężenia wisfatyny u otyłych kobiet z insulinoopornością w porównaniu z otyłymi bez insulinooporności [47] oraz dodatnią korelację między stężeniem w surowicy wisfatyny i insuliny na czczo u otyłych kobiet z prawidłowo-

wymi wartościami glukozy, a u zdrowych kobiet z prawidłową masą ciała dodatnią korelację między stężeniem w surowicy wisfatyny i glukozy [41]. Natomiast w dalszych badaniach własnych wykazano występowanie niższych wartości indeksu wifatyna/insulina u osób otyłych z zespołem metabolicznym w porównaniu z otyłymi bez tego zespołu, przy podobnych stężeniach w surowicy wisfatyny w obu badanych grupach [48].

Ostatnio wykazano, że kolejnym czynnikiem stymulującym syntezę wisfatyny przez mysie i ludzkie adipocyty jest leptyna, a działanie to *in vivo* i *ex vivo* zachodzi przez szlaki MAPK i PI3K [49]. A zatem z jednej strony są to szlaki działania wisfatyny na sygnał insulinowy, a z drugiej strony pobudzenie tych szlaków przez określone czynniki może nasilać produkcję wisfatyny przez adipocyty. Na podstawie opisanych obserwacji można sądzić, że wzrost produkcji leptyny i TNF- α wraz ze zwiększaniem się objętości adipocytów powoduje zwiększenie syntezy wisfatyny przez komórki tłuszczowe oraz jej stężenie w surowicy u otyłych. Trudno jednak obecnie rozstrzygnąć, czy jest to zjawisko korzystne. Jak już wspomniano, początkowo uważano, że wisfatyna jest drugim obok adiponektyny hormonem tkanki tłuszczowej o korzystnym działaniu, którego stężenie nie maleje, ale rośnie w otyłości. Jednakże ostatnio jest publikowanych coraz więcej badań, które budzą uzasadnione wątpliwości co do korzystnego biologicznego działania podwyższonego stężenia wisfatyny w surowicy.

Chen i wsp. [50] wykazali, że stężenie wisfatyny u otyłych osób z cukrzycą typu 2 jest wyższe niż u otyłych z prawidłowymi stężeniami glukozy. Nie znaleźli jednak odpowiedzi na pytanie, czy jest to korzystny mechanizm kontrregulacyjny, czy też efekt większej ilości tłuszczu trzewnego u otyłych z cukrzycą typu 2. W badaniach własnych stwierdzono występowanie dodatniej korelacji między stężeniem wisfatyny i peptydu C w surowicy u chorych z cukrzycą typu 2, co sugeruje, że zwiększone stężenie wisfatyny może być mechanizmem kontrregulacyjnym stymulującym produkcję insuliny [51]. Z drugiej strony obserwowano obniżenie stężenia wisfatyny po 3-miesięcznej terapii metforminą u kobiet z zespołem policystycznych jajników. Nie jest jednak jasne, czy był to efekt samej terapii metforminą, czy też towarzyszącej redukcji masy ciała [52]. Natomiast w badaniach własnych nie obserwowano wpływu leczenia metforminą na stężenie w surowicy wisfatyny u otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 [53].

Wisfatyna coraz częściej jest postrzegana jako adipokina prozapalna. Prozapalne właściwości wisfatyny sugerują badania, które wykazały wzrost jej stężenia u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów [54] i chorobami zapalnymi jelit [55]. Jako że rola przewlekłej sys-

temowej aktywacji zapalnej towarzyszącej otyłości w patogenezie insulinooporności została dobrze udowodniona, to korzystny wpływ zwiększonego stężenia wisfatyny w cukrzycy typu 2 rodzi coraz większe wątpliwości.

Wisfatyna wykazuje ponadto niekorzystny wpływ na czynność śródbłonka naczyniowego. Lee i wsp. [56] obserwowali zwiększenia aktywności czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) w komórkach śródbłonka pod wpływem wisfatyny, co z kolei prowadzi do nasilenia ekspresji i produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8, oraz molekuł adhezyjnych, takich jak ICAM-1, VCAM-1 i E-selektyna. Inne badania wykazały, że u osób ze stężeniem wisfatyny powyżej średniego obserwuje się wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, TNF- α i rezystyny, natomiast niższe stężenia triglicerydów, adiponektyny, leptyny i insuliny oraz niższe wartości HOMA-IR [57]. Liu i wsp. [58] obserwowali wyższe stężenia wisfatyny u osób z chorobą wieńcową i u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi niezależnie od występowania innych czynników ryzyka. Z kolei Dahl i wsp. [59] wykazali, że wisfatyna, działając przez szlak insulinowy, zwiększa aktywność metaloproteiny macierzy 9 w monocytach Th-1 oraz ekspresję TNF- α i IL-8 w komórkach jednojądrzastych, co może przyczyniać się do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Ostatnio (w kwietniu 2009 r.) ukazała się jednak praca, w której opisano stymulujący wpływ wisfatyny na aktywność endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOS) [60]. A zatem wpływ wisfatyny na funkcję śródbłonka naczyniowego nie jest jednoznaczny, chociaż więcej danych przemawia za jej niekorzystnym działaniem.

Ostatnio wykazano także, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNPs) w genie wisfatyny może być związany z rozwojem otyłości lub cukrzycy typu 2 [61].

Jak przedstawiono powyżej mimo licznych przeprowadzonych badań wisfatyna pozostaje nadal adipokiną o kontrowersyjnym znaczeniu w rozwoju chorób towarzyszących otyłości.

Waspina

Waspina jest adipokiną wywodzącą się z rodziny inhibitorów proteaz serynowych (serpin), która została wyizolowana w 2005 roku z wisceralnej tkanki tłuszczowej szczurów szczepu OLETF [62]. U ludzi ekspresję waspiny wykazano w tkance tłuszczowej podskórnej i wisceralnej otyłych osób z prawidłową tolerancją glukozy.

Waspina jest stosunkowo mało poznaną adipokiną. Badania doświadczalne wykazały, że podawanie rekombinowanej waspiny myszom poprawia tolerancję gluko-

zy i zwiększa insulinowrażliwość [63]. Sugeruje się, że waspina może być antagonistą innych, jeszcze nieznanych proteaz, które upośledzają działanie insuliny [64].

Ekspresja waspiny w tkance tłuszczowej wisceralnej wzrasta wraz z BMI, procentową zawartością tłuszczu w ciele i stężeniem glukozy w 2. godzinie doustnego testu obciążeniowego. Natomiast nasilenie ekspresji waspiny w podskórnej tkance tłuszczowej korelowało dodatnio z wartościami WHR i stężeniem w surowicy insuliny na czczo [65]. Niektóre badania sugerują, że wzrost ekspresji waspiny może być mechanizmem kompensacyjnym, występującym jako reakcja na nasilenie się otyłości i insulinoporności [65, 66].

Stężenie w surowicy waspiny u osób z prawidłową tolerancją glukozy jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i koreluje dodatnio z BMI. Obserwowano także związek między podwyższonym stężeniem w surowicy waspiny a otyłością i upośledzoną tolerancją glukozy, jednakże u osób z cukrzycą nie zauważono takich zależności [67, 68]. Na stężenie waspiny w surowicy wpływa również aktywność fizyczna. Co ciekawe, stężenie tej proteazy jest niższe u osób szczupłych regularnie trenujących, ale rośnie podczas programów redukcji masy ciała ze zwiększoną aktywnością fizyczną [67].

Ostatnio opisano podwyższone stężenie waspiny u otyłych dzieci i jej dodatnie korelacje z BMI, stężeniem na czczo w surowicy triglicerydów i insuliny, a także z wartościami HOMA-IR oraz ujemne korelacje ze stężeniem w surowicy adiponektyny [69].

Redukcja masy ciała w ciągu 12 miesięcy po chirurgicznym leczeniu otyłości powodowała obniżenie stężenia w surowicy waspiny, które korelowało istotnie z obniżeniem stężenia leptyny, insuliny i peptydu C oraz poprawą insulinowrażliwości [70].

Stężenie waspiny może odzwierciedlać wyrównanie cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano dodatnie korelacje między stężeniem waspiny w surowicy a wartością HbA_{1c} [71]. Co ciekawe, obecność mikroangiopatii była związana z niskimi stężeniami waspiny [71]. W tej grupie wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem wisfatyny i stężeniem insuliny oraz wartościami HOMA-IR.

Kontrowersyjne wyniki dotyczące związku między stężeniem waspiny i nasileniem miażdżycy opublikował Aust i wsp. [72]. W badaniu stwierdzono niższe stężenie waspiny u chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej i wcześniej przebyłym incydentem niedokrwiennym mózgu. Jednocześnie nie wykazano związku między stężeniem w surowicy waspiny a nasileniem zmian miażdżycowych [72]. W badaniu obserwowano zaś dodatnią korelację między stężeniem w surowicy waspiny i leptyny [72], innej adipokiny związanej z rozwojem miażdżycy.

Ostatnio opublikowano wyniki badań doświadczalnych, które wykazały, że ekspresja genu waspiny w wisceralnej tkance tłuszczowej szczurów jest najniższa na czczo, a podanie leptyny, jak również przewlekłe podawanie metforminy zwiększają jego ekspresję [73]. Ekspresję genu waspiny w wisceralnej tkance tłuszczowej szczurów obniżały niskie poziomy hormonu wzrostu i hormonów tarczycy [73].

Podsumowując, dotychczas przeprowadzone badania sugerują, że waspina może być adipokiną o korzystnym działaniu. Obserwowane jednak związki regulacyjne między nasileniem jej ekspresji i zwiększonym stężeniem leptyny oraz ujemne korelacje między stężeniem waspiny i adiponektyny, a także brak danych odnośnie związków między waspiną a TNF- α , IL-6 i rezystyną nasuwają wątpliwości, czy podobnie jak w przypadku wisfatyny korzystne działania waspiny nie zostały jej przypisane przedwcześnie.

Omentyna

Ekspresja omentyny została wykazana w ludzkiej tkance tłuszczowej trzewnej w 2005 roku. Omentyna jest wydzielana przez komórki podścieliska tkanki tłuszczowej, ale nie przez adipocyty [74, 75]. Nie stwierdzono również obecności mRNA dla omentyny w preadipocytach [76]. Ekspresję omentyny o niższym nasileniu stwierdzono wcześniej również w innych tkankach, takich jak mięsień sercowy, komórkach jelita cienkiego i grubego oraz komórkach tarczycy, nazywając ją intelektualną [77], jelitowym receptorem laktoferynowym [78] czy endotelialną lektyną [79].

Ekspresję omentyny o podobnym nasileniu co w tkance tłuszczowej wisceralnej wykazano również w tkance tłuszczowej epikardialnej. Natomiast nasilenie ekspresji omentyny w tkance tłuszczowej podskórnej i sutka jest ponad 20-krotnie mniejsze niż w tkance wisceralnej.

Matrycowe RNA omentyny jest kodowane przez 2 geny: gen omentyny 1 i omentyny 2, zlokalizowane w sąsiednich regionach chromosomu 1q22-q23. W badaniach populacyjnych wykazano sprzężenie tego regionu z występowaniem cukrzycy typu 2 [80–82], co może sugerować związek między omentyną i insulinopornością. W populacji rasy kaukaskiej nie stwierdzono związku między mutacjami genu omentyny a występowaniem cukrzycy typu 2 [83].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że omentyna stymuluje fosforylację białkowej kinazy B (Akt), a przez to nasila transdukcję sygnału insuliny oraz zwiększa stymulowany przez insulinę przez błonowy transport glukozy w izolowanych ludzkich adipocytach [75].

De Souza Batista i wsp. [84] wykazali obniżoną ekspresję omentyny w tkance tłuszczowej i zmniejszone jej stężenie w surowicy otyłych osób. Stężenie omentyny 1 w surowicy było wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Obserwowali również zależność odwrotną między stężeniem w surowicy omentyny 1 a BMI, obwodem talii, stężeniem w surowicy leptyny i insuliny oraz wartościami HOMA-IR. Natomiast stężenie omentyny 1 w surowicy korelowało dodatnio ze stężeniami adiponektyny i cholesterolu frakcji HDL w surowicy.

Tan i wsp. [85] opisali także hamujący wpływ insuliny i glukozy na ekspresję mRNA omentyny w wisceralnej tkance tłuszczowej, produkcję białka i stężenie w surowicy omentyny 1 u osób otyłych. Wurm i wsp. [86] nie obserwowali zmian stężenia w surowicy omentyny w czasie doustnego testu tolerancji glukozy u zdrowych osób z prawidłową masą ciała.

Omentyna, mimo że jeszcze słabo poznana, wydaje się, podobnie jak adiponektyna, adipokiną o działaniu chroniącym przed rozwojem zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Niestety powstająca otyłość powoduje jej zmniejszoną produkcję i wydzielanie.

Białko wiążące retinol-4 (RBP-4)

Pierwsze sugestie dotyczące udziału białka wiążącego retinol-4 (RBP-4, *retinol binding protein 4*) w rozwoju insulinooporności wysunęli Yang i wsp. [87]. Autorzy opisali 2-, 3-krotnie wyższe stężenie RBP-4 w tkance tłuszczowej i 2,5-krotnie wyższe w surowicy insulinoopornych myszy pozbawionych genu *GLUT4* w tkance tłuszczowej. Wykazali oni, że ekspresja mRNA dla RBP-4 pozostaje w zależności odwrotnej z ekspresją mRNA *GLUT4* w tkance tłuszczowej, ale brak genu *GLUT4* w tkance tłuszczowej nie wpływał na ekspresję mRNA RBP-4 w wątrobie. Obserwowali również podwyższone stężenie RBP-4 w surowicy u osób otyłych z cukrzycą typu 2 [87].

Wysunięto hipotezę, że zwiększone wydzielanie RBP-4 przez tkankę tłuszczową może być jednym z ogniw w patogenezie cukrzycy typu 2 [88]. Tę hipotezę potwierdzają wyniki badań doświadczalnych, które wykazały, że podanie rekombinowanego ludzkiego RBP-4 myszom powoduje 3-krotny wzrost częstości insulinooporności i nietolerancji glukozy w stosunku do grupy kontrolnej [87].

Badając molekularny mechanizm wpływu RBP-4 na rozwój insulinooporności, wykazano, że w tkance mięśniowej hamuje on fosforylację tyrozyny w IRS-1, a także aktywność PI3-K. W tkance tłuszczowej zwiększona produkcja RBP-4 powoduje zmniejszenie ekspresji mRNA *GLUT4* i jego wydzielanie. Natomiast w wątro-

bie RBP-4 nie wpływa na aktywność PI3K, zwiększa jednak ekspresję mRNA enzymów uczestniczących w procesie glukoneogenezy [87, 88].

W badaniach u ludzi wykazano wyższe stężenia w surowicy RBP-4 u otyłych zarówno bez cukrzycy, jak i z cukrzycą w porównaniu ze zdrowymi szczupłymi osobami. Stężenie RBP-4 korelowało dodatnio z BMI i procentową zawartością tłuszczu oraz stężeniem w surowicy na czczo insuliny, glukozy [89]. Stężenie RBP-4 pozostawało w odwrotnej zależności z tempem utylizacji glukozy podczas klamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej [89]. Takashim i wsp. [90] w populacji japońskiej z prawidłową tolerancją glukozy wykazali, że stężenie w surowicy RBP-4 koreluje dodatnio ze stężeniem w surowicy triglicerydów i kwasu moczowego, a także z poziomem hemoglobiny glikozylowanej. W badaniu tym jednak przeciwnie niż we wcześniej cytowanych nie obserwowano korelacji między stężeniem w surowicy RBP-4 a BMI i stężeniem insuliny na czczo. Brak zależności między stężeniem w surowicy RBP-4 a BMI opisano także w ostatnio opublikowanej pracy Brocha i wsp. [91]. W pracy tej występowała jednak istotna dodatnia korelacja z obwodem talii oraz związek między stężeniem RBP-4 a insulinoopornością i występowaniem chorób metabolicznych.

Wysiłek fizyczny prowadzi do obniżenia stężenia w surowicy RBP-4, odzwierciedlając poprawę insulino-wrażliwości bardziej specyficznie niż zmiany stężeń innych adipokin [89].

Wyższe stężenie RBP-4 w surowicy jest uważane za czynnik ryzyka występowania hipertriglicerydemii, niskiego stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz nadciśnienia tętniczego [92, 93].

Role RBP-4 w patogenezie insulinooporności, a co za tym idzie zespołu metabolicznego potwierdzają również wyniki badań genetycznych, które wykazały, że pojedyncza mutacja allelu genu *RBP-4* (-803A) jest związana z jego podwyższonym stężeniem w surowicy oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 [94-97].

W tabeli 1 przedstawiono potencjalne mechanizmy działania nowo poznanych adipokin w patogenezie insulinooporności.

Podsumowując, można stwierdzić, że:

- mimo rosnącej liczby danych doświadczalnych dotyczących adipokin nadal istnieje wiele wątpliwości dotyczących ich roli w patogenezie insulinooporności u ludzi;
- hipotezy dotyczące korzystnych działań adipokin w otyłości powinny być formułowane bardzo ostrożnie;
- konieczne są dalsze badania dotyczące roli niedawno poznanych adipokin w patogenezie zespołu metabolicznego.

Tabela 1. Mechanizmy działania nowo poznanych adipokiny w patogenezie insulinooporności

	Działanie korzystne	Działanie niekorzystne
Wisfatyna	Indukcja różnicowania preadipocytów do adipocytów Stymulacja akumulacji triglicerydów w adipocytach Zwiększenie ekspresji genów PPAR γ , syntezy kwasów tłuszczowych, acylotransferazy diacyloglicerolu i adiponektyny Aktywacja: fosforylacji receptora insulinowego oraz IRS-1 i IRS-2, wiązania PI3-K do IRS-1 i IRS-2, fosforylacji kinaz Akt i MAPK (dane z badań doświadczalnych niepotwierdzone u ludzi)	Stymulacja produkcji cytokin, takich jak TNF- α , IL-1 β i IL-6 Stymulacja produkcji insuliny?
Waspina	Antagonizowanie działań proteaz upośledzających działanie insuliny?	Stymulacja produkcji leptyny? Supresja produkcji adiponektyny?
Omentyna	Stymulacja fosforylacji białkowej kinazy B (Akt) w ludzkich adipocytach Stymulacja produkcji adiponektyny?	
RBP-4		Hamowanie fosforylacji tyrozyny w IRS-1 i aktywności PI3-K w miocytach Hamowanie ekspresji i wydzielania GLUT4 w adipocytach Stymulacja aktywności enzymów szlaków glukoneogenezy w wątrobie

Piśmiennictwo

1. Frayn K.N., Karpe F., Fielding B.A., Macdonald I.A., Coppack S.W.: Integrative physiology of human adipose tissue. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 275–288.
2. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Chema P., Bahouth S.W.: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–2282.
3. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity — induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1785–1788.
4. Boden G., Shulman G.I.: Free fatty acid in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta — cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32 (4): 28–32.
5. Michikawa Y., Mazzucchelli F., Bresolin N., Scarlato G., Attardi G.: Aging — dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science* 1999; 286: 774–779.
6. Shimomura I., Matsuda M., Hammer R.E., Bashmakov Y., Brown M.S., Goldstein J.L.: Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in liver of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol. Cell.* 2000; 6: 77–86.
7. Yu C., Chen Y., Cline G.W. i wsp.: Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 50230–50236.
8. Dresner A., Laurent D., Marcucci M. i wsp.: Effects of free fatty acids of glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 253–259.
9. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785–789.
10. Saltiel A.R., Pessin J.E.: Insulin signaling pathways in time and space. *Trends. Cell. Biol.* 2002; 12: 65–71.
11. White M.F.: The insulin signaling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997; 40 (2): 2–17.
12. Aguirre V., Uchida T., Yenush L., Davis R., White M.F.: The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 9047–9054.
13. Aguirre V., Werner E.D., Giraud J., Lee Y.H., Shoelson S.E., White M.F.: Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 1531–1537.
14. Zick Y.: Role of Ser/Thr kinases in the uncoupling of insulin signaling. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27 (3): 56–60.
15. Stephens J.M., Lee J., Pilch P.F.: Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 971–976.
16. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1111–1118.
17. Tomas E., Tsao T.S., Saha A.K. i wsp.: 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. USA* 2002; 99: 16309–16313.
18. Hotamisligil G.S.: Inflammatory pathways and insulin action. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27 (3): 53–55.
19. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. i wsp.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activation AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002; 8: 1288–1295.
20. Trujillo M.E., Scherer P.E.: Adiponectin: journey from adipocyte secretory protein to biomarker of metabolic syndrome. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 167–175.

21. Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S. i wsp.: Proteolytic cleavage products of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 2005–2010.
22. Cohen B., Novick D., Rubinstein M.: Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185–1188.
23. Fruhbeck G., Aguado M., Martinez J.A.: In vivo lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 240: 590–594.
24. Ueki K., Kondo T., Kahn CR.: Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 2004; 24: 5434–5446.
25. Kieffer T.J., Heller R.S., Habener J.F.: Leptin receptors expressed on pancreatic β -cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 224: 522–527.
26. Cianflone K., Masłowska M.: Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 817–825.
27. Rossetti L., Massillon D., Barzilai N. i wsp.: Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 27758–27763.
28. McTernan C.L., McTernan P.G., Harte A.L., Levick P.L., Barnett A.H., Kumar S.: Resistin, central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46–47.
29. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J. i wsp.: Resistin is expressed in humans macrophages and directly regulated by PPAR gamma activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 300: 472–476.
30. Lehrke M., Reilly M.P., Millington S.C., Iqbal N., Rader D.J., Lazar M.A.: An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004; 1: 161–168.
31. Janowska J., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M.: Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. *Metabolism* 2006; 55: 1495–1499.
32. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. i wsp.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
33. Stepan C.M., Lazar M.A.: Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 18–23.
34. Barnes K.M., Miner J.L.: Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2009; 10: 96–107.
35. Silswal N., Singh A.K., Aruna B., Mukhopathyay S., Ghosh S., Whetsham N.Z.: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334: 1092–1101.
36. Hirano T., Nakaima K., Hibi M.: Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8: 241–252.
37. Mooney R.A., Senn J., Cameron S. i wsp.: Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 25889–25893.
38. Seen J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Mooney R.A.: Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391–3399.
39. Seen J.J., Klover P.J., Nowak I.A. i wsp.: Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6 dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 13740–13746.
40. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. i wsp.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.
41. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Janowska J. i wsp.: Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131–1134.
42. Berndt J., Klötting N., Kralisch S. i wsp.: Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911–2916.
43. Curat C.A., Wegner V., Sengenès C. i wsp.: Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49: 744–747.
44. Kovacicova M., Vitkova M., Klimcakova E. i wsp.: Visfatin expression in subcutaneous adipose tissue of premenopausal women: relation to hormones and weight reduction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38: 516–522.
45. Varma V., Yao-Borengasser A., Rasouli N. i wsp.: Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 666–672.
46. Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Semik-Grabarczyk E. i wsp.: Visfatin and inflammation in obesity. *Book of abstracts. Central European Congress on obesity: from nutrition to metabolic syndrome* 2008: 44.
47. Semik-Grabarczyk E., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M. i wsp.: Serum concentrations of visfatin, resistin, leptin, adiponectin and insulin resistance. *Int. J. Obes.* 2008; 32 (1): 66.
48. Olszanecka-Glinianowicz M., Kocetak P., Janowska J. i wsp.: Visfatin/insulin index in obese women with and without metabolic syndrome. *Obesity Facts* 2009; 2 (2): 155.
49. Tan B.K., Chen J., Brown J. i wsp.: In vivo and ex vivo regulation of visfatin production by leptin in human and murine adipose tissue: role of MAPK and PI3-K signaling pathways. *Endocrinology* 2009 (w druku).
50. Chen M.P., Chung F.M., Chang D.M. i wsp.: Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 295–299.
51. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocetak P. i wsp.: Visfatin and C-peptide concentrations in metabolic syndrome. *Book of abstracts. Central European Congress on obesity: from nutrition to metabolic syndrome.* Karlowe Wary 2008: 43.
52. Ozkaya M., Cakal E., Ustun Y., Engin-Ustun Y.: Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2008 (w druku).
53. Semik-Grabarczyk E., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocetak P., Janowska J.: The effect of metformin on serum concentrations of visfatin and adiponectin in obese women with type 2 diabetes mellitus. *Obesity Facts* 2009; 2 (2): 155.
54. Otero M., Lago R., Gomez R. i wsp.: Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1198–1201.
55. Valentini L., Wirth EK., Schweizer U. i wsp.: Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2009; 25: 172–181.
56. Lee W.J., Wu CS., Lin H., i wsp.: Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- κ B pathway. *Int. J. Obes.* 2009; 33: 465–472.
57. De Luis D.A., Sagrado M.G., Aller R., Conde R., Izaola O.: Circulating visfatin in obese non-diabetic patients in relation to cardiovascular risk factors, insulin resistance and adipocytokines: A contradictory piece of the puzzle. *Nutrition* 2009 (w druku).
58. Liu S.W., Oiao S.B., Yuan J.S., Liu D.Q.: Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2008 (w druku).
59. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M. i wsp.: Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis. Possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972–980.
60. Lovren F., Pan Y., Shukla P.C. i wsp.: Visfatin (nicotinamide phosphoribosyltransferase/pre-B colony-enhancing factor) activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial function. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296: E1440–E1449.
61. Blakemore A.I., Meyre D., Dalplangue J. i wsp.: A rare variant in the visfatin gene (NAMPT/PBEF1) is associated with protection from obesity. *Obesity* 2009 (w druku).
62. Hida K., Wada J., Eguchi J. i wsp.: Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 10610–10615.
63. Wada J.: Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin. Investing. Drugs* 2008; 17: 327–333.
64. Gettins P.G.: Serpin structure, mechanism, and function. *Chem. Rev.* 2002; 102: 4751–4804.

65. Klötting N., Berndt J., Kralisch S. i wsp.: Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 339: 430–436.
66. Zvonic S., Lefevre M., Kilroy G. i wsp.: Secretome of primary cultures of human adipose-derived stem cells. *Mol. Cell Proteomics* 2007; 6: 18–28.
67. Youn B.S., Klötting N., Kratzsch J. i wsp.: Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372–377.
68. Seeger J., Ziegelmeier M., Bachmann A. i wsp.: Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 247–251.
69. Suleymanoglu S., Tascilar E., Pirgon O., Tapan S., Meral C., Abaci A.: Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009; 84: 325–328.
70. Handisuraya A., Riedl M., Vila G. i wsp.: Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes. Surg.* 2009 (w druku).
71. Gulcelik N.E., Karakaya J., Gedik A., Usman A., Gurlek A.: Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 65–70.
72. Gonzales C.R., Caminos J.E., Vazquez M.J. i wsp.: Regulation of vaspin by nutrition status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J. Physiol.* 2009 (w druku).
73. Aust G., Richter O., Rohm S. i wsp.: Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2009; 204: 262–266.
74. Schaffler A., Neumeier M., Herfarth H., Furst A., Scholmerich J., Buchler C.: Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1732: 96–102.
75. Yang R.Z., Lee M.J., Hu H. i wsp.: Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E1253–E1261.
76. Fain J.N., Sacks H.S., Buehrer B. i wsp.: Identification of omentin mRNA in humans epikardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery peria-
77. Tsuji S., Uehori J., Matsumoto M. i wsp.: Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 23456–23463.
78. Suzuki Y.A., Shin K., Lonnerdal B.: Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry* 2001; 40: 15771–15779.
79. Lee J.K., Schnee J., Pang M. i wsp.: Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 2001; 11: 65–73.
80. Fu M., Gong D.W., Damcott C. i wsp.: Systematic analysis of omentin 1 and omentin 2 on 1q23 as candidate genes for type 2 diabetes in the Old Order Amish. *Diabetes* 2004; 53: A59.
81. Elbein S.C., Hoffman M.D., Teng K., Leppert M.F., Hasstedt S.J.: A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Utah Caucasians. *Diabetes* 1999; 48: 1175–1182.
82. Vionnet N., Hani El.H., Dupont S. i wsp.: Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1470–1480.
83. Schäffler A., Zeitoun M., Wobser H., Buechler C., Aslanidis C., Herfarth H.: Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc. Diabetol.* 2007; 6: 3–11.
84. De Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J. i wsp.: Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655–1661.
85. Tan B.K., Adva R., Earhatullah S. i wsp.: Omentin-1 novel adipokine is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801–808.
86. Wurm S., Neumeier M., Weigert J., Schäffler A., Buechler C.: Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc. Diabetol.* 2007; 6: 7–14.
87. Yang Q., Graham T.E., Mody N. i wsp.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356–362.
88. Tamori Y., Sakaue H., Kasuga M.: RBP4, an unexpected adipokine. *Nature Med.* 2006; 12: 30–31.
89. Graham T.E., Yang Q., Blueher M. i wsp.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2552–2563.
90. Takashima N., Tomoike H., Iwai N.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1392.
91. Ingelsson E., Sundström J., Melhus H. i wsp.: Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly. *Atherosclerosis* 2009 (w druku).
92. Broch M., Auguet M.T., Ramirez R. i wsp.: Parallel downregulation of retinol-binding protein-4 (RBP4) and adiponectin expression in subcutaneous adipose tissue of non-morbidly obese subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2009 (w druku).
93. Wu Y., Li H., Loss R.J. i wsp.: RBP4 variants are significantly associated with plasma RBP4 levels and hypertriglyceridemia risk in Chinese Hans. *J. Lipid. Res.* 2009; 50: 1479–1486.
94. Munkhtulga L., Nakayama K., Utsumi N. i wsp.: Identification of a regulatory SNP in the retinol binding protein 4 gene associated with type 2 diabetes in Mongolia. *Hum. Genet.* 2007; 120: 879–888.
95. Hu C., Jia W., Zhang R. i wsp.: Effect of RBP4 gene variations on circulating RBP4 concentration and type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabet. Med.* 2008; 25: 11–18.
96. Liu J., Gao J.Y., Zhang J.P. i wsp.: Evaluation of the association between retinol binding protein 4 polymorphism and type 2 diabetes in Chinese by DHPLC. *Endocrine* 2008; 34: 23–28.
97. Van Hoek M., Dehghan A., Zillikens M.C., Hofman A., Witteman J.C., Sijbrands E.J.: An RBP4 promoter polymorphism increases risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 1423–1428.