

Bogda Skowrońska<sup>1</sup>, Marta Fichna<sup>2</sup>, Piotr Fichna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

# Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym

The role of adipose tissue in the endocrine system

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 3, s. 21–29

## STRESZCZENIE

Obecnie tkanka tłuszczowa nie jest już postrzegana wyłącznie jako magazyn energetyczny; uważa się, że aktywnie uczestniczy w przemianach metabolicznych ustroju. Wiele specyficznych receptorów umożliwiła jej reakcję na różne sygnały. Natomiast jako źródło licznych substancji, zwanych adipokinami, tkanka tłuszczowa stanowi organ dokrewny. Leptyna wskazuje na całkowitą zawartość tłuszczu w ustroju oraz oddziałuje z podwzgórzowymi ośrodkami sytości w regulacji pobierania pokarmu (jej kontrapartnerem jest grelina pochodzenia żołądkowego). W mniejszym stopniu wpływa także na czynność osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Adiponektyna i rezystyna to para hormonów tkanki tłuszczowej wpływających na insulinowrażliwość/insulinooporność w różnych tkankach. Stopniowo odkrywa się i opisuje funkcję nowych adipokin. Ostatnie badania dotyczyły apelinu i wisfatyny, które prawdopodobnie modyfikują wydzielanie i działanie insuliny. Obserwuje się także różnice między czynnością wydzielniczą trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej oraz różne ich efekty wątrobowe. Ilość wydzielanych adipokin jest dodatkowo uzależniona od zwiększenia lub zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej. Adipokiny należy analizować w odniesieniu do cukrzycy oraz zespołu metabolicznego, w którym

otyłość jest zaburzeniem osiowym. Ponadto tkanka tłuszczowa, biorąc udział w precyzyjnej regulacji miejscowej oraz ogólnej równowagi steroidowej, jest miejscem przemian steroidów. Mimo braku klinicznie jawnego procesu zapalnego, tkanka tłuszczowa okazała się źródłem cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*), czynnika chemotaktycznego monocytów (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein*), a także czynników modyfikujących procesy krzepnięcia i fibrylizacji — inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor-1*). Czynniki te mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie powikłań mikro- i makronaczyniowych, charakterystycznych dla zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2.

**Słowa kluczowe:** tkanka tłuszczowa, adipokiny, metabolizm steroidów, insulinooporność, otyłość

## ABSTRACT

Adipose tissue is no longer considered solely as body fuel deposit but rather as an active participant of metabolic changes. Many specific receptors enable it to respond to different signals. As a source of numerous substances called adipokines the fat tissue constitutes an endocrine organ. The function of novel adipokines is progressively investigated and described. Leptine reflects total mass of body fat and interplays with hypothalamic satiety centers in regulation of feeding (its counter-partner is ghrelin of gastric origin) and to a lesser extent with the function of hypothalamo-pituitary-thyroid axis. Adiponectin and resistin are another pair of adipocyte hormones, which influence sensitivity/resistance to insulin in different tissues. Apelin and visfatin, most recently discovered adipokines, seem to modify insulin secretion and action.

Adres do korespondencji: lek. med. Bogda Skowrońska,  
dr hab. med. Piotr Fichna  
Klinika Endokrynologii i Diabetologii  
Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań  
tel./faks: (061) 848 02 91  
Copyright © 2005 Via Medica  
Nadesłano: 27.10.2005      Przyjęto do druku: 8.11.2005

Some differences are observed between visceral and subcutaneous adipose tissue secretory function as well as different liver effects. Changes in amounts of secreted adipokines are also induced by expansion or vanishing of the fat tissue. Adipokines should be analysed in relation to diabetes and metabolic syndrome, where obesity is an axial disorder. Besides, the adipose tissue is a place of steroids' conversion and participates in precise regulation of local and general steroids' balance. Adipose tissue was

## Wstęp

Komórki tkanki tłuszczowej zawierają główny zapas energii w organizmie. Adipocyty występują już u 14-tygodniowego płodu. W chwili urodzenia tkanka tłuszczowa stanowi około 13% masy ciała noworodka, a pod koniec 1. roku życia dziecka — już 28%. W okresie dojrzewania tkanka tłuszczowa również powiększa swoją objętość. Obie wymienione fazy rozwoju tkanki tłuszczowej organizmu wyraźnie się jednak różnią. W ciągu 1. roku życia masa tkanki tłuszczowej zwiększa się głównie poprzez wzrost wielkości adipocytów. Natomiast w okresie pokwitania proces ten jest spowodowany wzrostem liczby komórek tłuszczowych [1]. Szczupłe dziecko ważące 30 kg posiada około 4,5 kg triglicerydów zmagazynowanych w tkance tłuszczowej, które odpowiadają 1,3 mln kJ energii. Dla porównania, energia zmagazynowana w białkach (głównie w tkance mięśniowej) to około 26 000 kJ, natomiast w postaci glikogenu wątrobowego — tylko 2100 kJ [1].

Kontrolę nad bilansem energetycznym człowieka pełni wiele mechanizmów regulacyjnych, które są poznawane w ostatnich latach i które okazują się coraz bardziej skomplikowane. Już w latach 40. XX wieku powstała hipoteza, że oddziaływanie między tkanką tłuszczową a innymi tkankami jest dwukierunkowe. W 1987 roku opisano znaczenie tkanki tłuszczowej w metabolizmie hormonów płciowych [2]. Przełom nastąpił jednak dopiero w 1994 roku, kiedy Friedman i wsp. [3] odkryli produkt genu *ob*, leptynę (gr. *leptos* — chudy) — hormon polipeptydowy wytwarzany przez dojrzałe adipocyty.

Obecnie tkankę tłuszczową uważa się za aktywny organ endokryny syntetyzujący liczne, biologicznie czynne peptydy zwane adipokinami, które działają w obrębie tkanki tłuszczowej (działanie autokryne i parakryne) oraz na odległe narządy i tkanki (klasyczne działanie endokryne) [4, 5]. Poza adipocytami w obrębie tkanki tłuszczowej znajdują się: zrąb łącznotkankowy składający się z komórek i substancji pozakomórkowej, komórki nerwowe, komórki układu odpornościowego oraz bogata sieć naczyń krwionośnych [6].

revealed a source of so called inflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-6, MCP-1) and factors affecting fibrinolysis and coagulation (PAI-1), despite lack of overt clinical signs of inflammation. They may play an important role in the pathogenesis of micro- and macrovascular complications, which are characteristic for metabolic syndrome and type 2 diabetes.

**Key words:** adipose tissue, adipokines, steroids' metabolism, insulin resistance, obesity

Do biologicznie aktywnych białek produkowanych przez adipocyty należą (tab. 1):

- cytokiny i białka związane z cytokinami (*cytokine-related proteins*): leptyna, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*);
- białka związane z układem krzepnięcia: inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*);
- składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza: adipsyna (*complement factor D*), adiponektyna, białko stymulujące acylację (ASP, *acylating stimulation protein*);
- inne białka związane z układem odpornościowym: czynnik chemotaktyczny monocytów (MCP-1, *monocyte chemotactic protein 1*);
- lipidy i białka związane z metabolizmem i transportem lipidów: lipaza lipoproteinowa (LPL, *lipoprotein lipase*), białko transportujące estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transfer protein*), apolipoproteina E;
- enzymy związane z metabolizmem hormonów steroidowych: aromataza zależna od cytochromu P450, dehydrogenaza 17 $\beta$ -hydroksysteroidowa (17 $\beta$ HSD), dehydrogenaza 11 $\beta$ -hydroksysteroidowa typu 1 (11 $\beta$ HSD1);
- angiotensynogen — białko układu renina-angiotensyna;
- inne białka (pozostałe adipokiny): rezystyna, apelina, wisfatyna [4, 6].

Wśród wyżej wymienionych białek, produkowanych przez komórki tłuszczowe, niektóre wykazują wszystkie cechy właściwe hormonom.

Adipocyty posiadają wiele receptorów, które są odpowiedzialne za ich wrażliwość na regulujące czynniki humoralne, a tym samym umożliwiają interakcje tkanki tłuszczowej z układami dokrewnym, nerwowym i odpornościowym. Wśród receptorów ulegających ekspresji w komórkach tkanki tłuszczowej dotychczas rozpoznano następujące:

- receptory dla insuliny, glukagonu, hormonu wzrostu, tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*),

**Tabela 1. Biologicznie aktywne białka produkowane przez adipocyty [6]; zmodyfikowane przez autorów**

Cytokiny i białka związane z cytokinami	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leptyna</li> <li>• TNF-<math>\alpha</math></li> <li>• Interleukina 6</li> </ul>
Białka związane z układem krzepnięcia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAI-1</li> <li>• Czynniki tkankowe</li> </ul>
Składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adipsyna</li> <li>• Adiponektyna</li> <li>• ASP</li> </ul>
Inne białka związane z układem odpornościowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynniki chemotaktyczne monocytów</li> </ul>
Lipidy i białka związane z metabolizmem i transportem lipidów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipaza lipoproteinowa</li> <li>• Białko transportujące estry cholesterolu</li> <li>• Apolipoproteina E</li> </ul>
Enzymy związane z metabolizmem hormonów steroidowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aromataza zależna od cytochromu P450</li> <li>• Dehydrogenaza 17<math>\beta</math>-hydroksysteroidowa</li> <li>• Dehydrogenaza 11<math>\beta</math>-hydroksysteroidowa typu 1</li> </ul>
Białka układu renina–angiotensyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiotensynogen</li> </ul>
Inne białka hormonalnie czynne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezystyna</li> <li>• Apelina</li> <li>• Wisfatyna</li> </ul>

TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ) — czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ ; (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor-1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu; ASP (*acylating stimulation protein*) — białko stymulujące acylację

gastryny/cholecystokininy-B, peptydu glukagonopodobnego (GLP-1, *glucagon like peptide-1*);

- receptory typu 1 i 2 dla angiotensyny II (AT<sub>1</sub> i AT<sub>2</sub>);
- receptory jądrowe dla glikokortykosteroidów, witaminy D, hormonów tarczycy, androgenów, estrogenów, progesteronu;
- receptory dla cytokin: leptyny, IL-6, TNF- $\alpha$ ;
- receptory dla katecholamin:  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2;
- receptory dla rezystyny.

Znaczenie funkcji endokrynej adipocytów ujawnia się zarówno przy nadmiarze tkanki tłuszczowej (nadwaga, otyłość), jak i jej niedobrze (niedożywienie, lipodystrofia) [6, 7].

Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie w otyłości brzusznej, wiąże się z insulinoopornością i upośledzoną tolerancją glukozy, które prowadzą do cukrzycy typu 2, a oprócz tego z dyslipidemią, podwyższonym ciśnieniem tętniczym, aktywacją procesów prozakrzepowych i prozapalnych, a więc z czynnikami miażdżycorodnymi [8]. Te powikłania otyłości określa się mianem zespołu metabolicznego, a częstość ich wykrywania wśród dorosłych, ale także w wieku rozwojowym, przybiera w ostatnich latach rozmiary epi-

demii [9]. Także w niedobrze tkanki tłuszczowej i lipodystrofii mogą się ujawniać elementy zespołu metabolicznego [10]. Wzrost liczby osób z lipodystrofią obserwowany w ostatnich latach wiąże się z wprowadzeniem nowych leków antyretrowirusowych w leczeniu zakażenia wirusem HIV [11].

Interesujące są różnice między tkanką tłuszczową podskórną i brzuszną [6, 9, 12]. W tkance zlokalizowanej w trzewnie stwierdza się wyższe niż w tkance podskórnej stężenia IL-6 i PAI-1 oraz liczniejsze receptory glikokortykosteroidów, androgenów, AT<sub>1</sub> i  $\beta$ <sub>3</sub>-adrenergiczne. Hormony produkowane przez tkankę tłuszczową trzewną, której nadmiar wiąże się z większym ryzykiem powikłań metabolicznych, są wydzielane do układu żyły wrotnej, skąd docierają bezpośrednio do wątroby, wpływając na jej czynność [10]. W tkance podskórnej, której produkty są uwalniane do krwiobiegu ogólnego, występują wyższe stężenia leptyny i adiponektyny niż w tkance zlokalizowanej w jamie brzusznej [9, 13]. Dlatego przypuszcza się, że tkanka tłuszczowa nie jest jednorodnym narządem endokrynnym, ale grupą kilku podobnych, a jednak odmiennie działających narządów wydzielania wewnętrznego [6].

## Leptyna

Leptyna jest anoreksygenicznym (hamującym łaknienie) hormonem białkowym (167 aminokwasów) o masie cząsteczkowej 16,7 kDa. Gen leptyny (*OB*) jest homologiem mysiego genu otyłości *ob*. U człowieka gen *OB* jest zlokalizowany na 7. chromosomie (7q31.3) — składa się z około 20 tysięcy par zasad i wyróżnia się w nim 3 eksony [9]. Receptory błonowe leptyny (pojedyncza domena przezbłonowa, masa cząsteczkowa 67 kDa) mają budowę właściwą dla rodziny receptorów cytokin typu pierwszego i znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym (podwzgórze, zwłaszcza okolice jądra łukowego, a także splot naczyniówkowy mózgu) oraz w tkankach obwodowych (tarczyca, nadnercza, jądro, jajnik, prostata, łożysko) [14, 15].

Głównym źródłem leptyny jest tkanka tłuszczowa, a w niewielkim stopniu także łożysko, żołądek, mięśnie szkieletowe i mózg [16–18]. Jej syntezę pobudzają: insulina, glikokortykosteroidy, TNF- $\alpha$  i estrogeny, obniżają natomiast: aktywacja  $\beta_3$ -adrenergiczna, androgeny, wolne kwasy tłuszczowe, hormon wzrostu i agonści aktywujący receptor  $\gamma$  proliferatora peroksysomów (PPAR- $\gamma$ , *peroxisome proliferator-activated receptor*) [6]. Receptor PPAR- $\gamma$  jest typowy dla tkanki tłuszczowej. Do jego agonistów należą wolne kwasy tłuszczowe lub ich pochodne, jak również egzogenne związki syntetyczne, a wśród nich niektóre leki hipolipemizujące, przeciwzapalne oraz wpływające swoiście na insulinoporność (np. tiazolidinediony) [9]. Nawet to ogólne wyszczególnienie wskazuje, że funkcje aktywowanych receptorów PPAR (istnieją jeszcze formy  $\alpha$  i  $\beta$ ) wykracają poza proliferację peroksysomów, a ich nazwa pochodzi od jednego z najwcześniejszych zaobserwowanych efektów.

Stężenie leptyny, wydzielanej do krwiobiegu przez adipocyty, zwiększa się wraz z rosnącą masą tkanki tłuszczowej, a maleje gwałtownie w czasie stosowania diety z ograniczeniem kalorii i zmniejszaniem masy ciała [14]. Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu — największe jest między godziną 22.00 a 3.00 w nocy, co bywa tłumaczone jako efekt zaprzestania przyjmowania pokarmu w czasie snu [19]. Leptyna przechodzi przez barierę krew–mózg do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie w podwzgórzu, w jądrze łukowatym, hamuje syntezę neuropeptydu Y i białka z rodziny *agouti* (AGRP, *agouti-related peptide*) [20]. Na tej drodze leptyna, zwana hormonem sytości, hamuje przyjmowanie pokarmu oraz stymuluje wydatek energii [15, 21]. Jest to efekt przeciwny, kontregulacyjny wobec działania innego hormonu regulującego łaknienie — greliny, która pochodzi głównie z żołądka [21, 22].

Zaburzenia syntezy leptyny (mutacja genu *OB*) zarówno u myszy, jak i u ludzi powoduje wzmożone łaknienie (jak w okresie głodu), a pobieranie pokarmu nie zmniejsza apetytu, prowadząc do ciężkiej otyłości, której najczęściej towarzyszą insulinoporność oraz zaburzenia płodności. Podanie egzogennej leptyny w tych przypadkach jest leczeniem przyczynowym: zmniejsza się ilość spożywanego pokarmu, masa ciała, insulinowrażliwość, a ponadto ulegają normalizacji zaburzenia regulacji hormonów płciowych [24]. Jak się jednak okazało, tego typu mutacje nie są powszechną przyczyną otyłości — stwierdzono je u niewielu rodzin na świecie [24]. Natomiast w otyłości prostej mamy do czynienia z leptynoopornością, w której stężenia leptyny w surowicy są wysokie, a podanie dodatkowo leptyny egzogennej nie powoduje zmniejszenia masy ciała [14, 15, 21].

W hepatocytach leptyna nasila hamujący wpływ insuliny na wątrobową produkcję glukozy, a w komórkach  $\beta$  trzustki — hamuje sekrecję insuliny [22].

Ponadto, leptyna stymuluje oś podwzgórze–przysadka–tarczyca i oś podwzgórze–przysadka–gonady. U otyłych dziewcząt jej stężenie dodatkowo koreluje ze stężeniem estradiolu, a u chłopców — ze stężeniem testosteronu, z siarczanem dehydroepiandrosteronu i kortyzolem [14]. U kobiet stężenia leptyny we krwi są 2–3 razy wyższe niż u mężczyzn o takim samym wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*), prawdopodobnie dlatego, że procentowo u kobiet występuje większa zawartość tkanki tłuszczowej w masie ciała oraz więcej tkanki tłuszczowej podskórnej, która intensywniej wydziela leptynę niż tkanka trzewna [25, 26]. Wyższym stężeniem leptyny u płci żeńskiej sprzyjają dodatkowo estrogeny. Po owariotomii obserwuje się spadek stężenia leptyny, które wraca do normy pod wpływem suplementacji estrogenów [27].

Leptyna wpływa też na: regulację hematopoezy, angiogenezę i gojenie ran, reakcje zapalną i immunologiczną, pobudza chondrocyty przynasad [15, 21].

## Adiponektyna

Adiponektyna (AdipoQ, *adipocyte complement-related protein*) jest hormonem polipeptydowym (244 aminokwasów) o masie cząsteczkowej 33 kDa, który w swojej budowie posiada sekwencje homologiczne do kolagenu typu VIII i X oraz do składowej dopełniacza C1q. Źródłem adiponektyny są adipocyty. Krążące cząsteczki adiponektyny łączą się ze sobą, tworząc trimery, a następnie oligomery [28, 29].

Gen, którego produktem jest adiponektyna, zlokalizowany jest na 3. chromosomie (3q27), składa się



z około 16 tysięcy par zasad i jest zbudowany z 3 eks-onów [9].

Adiponektyna działa za pośrednictwem dwóch receptorów błonowych (AdipoR1 i AdipoR2), które cechuje zróżnicowane powinowactwo do adiponektyny globularnej i pełnej. Każdy z nich posiada typowy układ 7 fragmentów przezbłonowych, odmiennych od części sprzęgającej z białkiem G. Receptor AdipoR1 występuje w tkance tłuszczowej i mięśniach, natomiast receptor AdipoR2 — w wątrobie [28, 30].

Syntezę i wydzielanie adiponektyny pobudzają: insulina oraz agoniści receptora PPAR- $\gamma$ , a hamują: TNF- $\alpha$  i agoniści receptora PPAR- $\alpha$  [28, 30]. Sekrecja adiponektyny maleje w otyłości, a rośnie wraz z obniżeniem masy ciała. Wyższe stężenia adiponektyny stwierdza się w tkance tłuszczowej podskórnej niż trzewnej [6]. Stwierdzono, że stężenia adiponektyny we krwi są dodatnio skorelowane ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz stymulowanym insuliną zużyciem glukozy (*glucose disposal*), natomiast ujemnie — z ciśnieniem tętniczym, glikemią na czczo, insulinemią oraz stężeniami triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL [31, 32].

Adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość: stymuluje fosforylację karboksylazy acetyl-CoA i hamuje glukoneogenezę wątrobową; w mięśniach zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych, zużycie glukozy i produkcję mleczanów. Pozytywny wpływ adiponektyny na gospodarkę węglowodanową częściowo tłumaczy dodatnia korelacja receptora insuliny [28–30].

Rekombinowana adiponektyna podawana myszom obniżała stężenie glukozy w surowicy zwierząt zdrowych oraz zwierząt z modelem cukrzycy typu 1 i typu 2, z towarzyszącym wzrostem insulinowrażliwości hepatocytów oraz obniżeniem aktywności enzymów glukoneogenezy (m.in. glukozo-6-fosfatazy i kinazy fosfoenolopirogronianowej) [33].

Podobnie jak insulina, adiponektyna stymuluje produkcję tlenu azotu przez zwierzęce komórki śródbłonna, co jest wynikiem wzrostu ekspresji mRNA dla syntazy tlenu azotu oraz stymulacji aktywności tego enzymu. Rozkurcz mięśniówki naczyń zwiększający przepływ krwi poprzez ułatwienie dopływu glukozy i insuliny do tkanek obwodowych może stanowić jeszcze jeden ważny element (hemodynamiczny) pozytywnego wpływu adiponektyny na metabolizm węglowodanów [28].

Adiponektyna poprzez zwiększanie oksydacji kwasów tłuszczowych (aktywuje kinazę AMP i receptory PPAR- $\alpha$  typowe dla wątroby) korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową. W ten sposób zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów we krwi. Ponadto adiponektyna ogranicza proliferację mielomonocytów oraz osłabia zapalną reakcję w ateroge-

niezie przez hamowanie adhezji monocytów do komórek śródbłonna i zmniejszanie ekspresji: naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM-1, *vascular-cell adhesion molecule*), międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1, *intercellular-adhesion molecule 1*) oraz selektyny E. Działanie to wskazuje na możliwość korzystnego wpływu, hamującego proces miażdżycowy [28–30]. U pacjentów z chorobą wieńcową, zagrożonych zawałem serca stwierdzono obniżone stężenia adiponektyny we krwi [34, 35].

Podsumowując, adiponektyna jest produkowanym przez tkankę tłuszczową hormonem o działaniu przeciwcukrzycowym, przeciwzapalnym i przeciwmiażdżycowym [6, 9, 28–30].

## Rezystyna

Rezystyna (RETN, RSTN, *resistance to insulin*) jest hormonem białkowym (108 aminokwasów) o masie cząsteczkowej 12 kDa. Gen, którego produktem jest rezystyna, jest zlokalizowany na 19. chromosomie (19p13.2), składa się z niespełna 2 tysięcy par zasad (1,75kb) i posiada 4 eksyony. Rezystyna w krążeniu występuje w formie trimeru oraz heksameru. Źródłem rezystyny są adipocyty (istnieje również forma jelitowa — RTNLB), ale dużą ekspresję rezystyny stwierdzono także w komórkach mononuklearnych krwi [36, 37].

Rezystyna aktywuje enzymy glukoneogenezy i nasila glikogenezę, której skutkiem działania jest zwiększenie wątrobowej oporności na insulinę. Długotrwały efekt daje też oporność w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej (zmniejsza ekspresję GLUT 4).

Fizjologiczną rolą rezystyny jest podtrzymywanie glikemii podczas głodu, a patologiczny efekt wiąże się z powstawaniem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, szczególnie w fazie różnicowania się adipocytów [6, 21, 37]. Banerjee i wsp. [36] stwierdzili u gryzoni 15-krotnie wyższe stężenie rezystyny w tkance tłuszczowej brzusznej niż w tkance podskórnej. Rezystynę po raz pierwszy opisano dopiero w 2001 roku, dlatego szczegółowa ocena jej znaczenia w metabolizmie człowieka wymaga dalszych badań.

## Cytokiny prozapalne oraz czynniki modyfikujące procesy krzepnięcia i fibrynolizy

Czynnik TNF- $\alpha$  jest cytokiną (masa cząsteczkowa 26 kDa), która podlega rozszczepieniu do aktywnego biologicznie białka o masie cząsteczkowej 17 kDa

działającego przez receptory dla TNF- $\alpha$  typu 1 i typu 2 [6, 38]. W obrębie tkanki tłuszczowej TNF- $\alpha$  jest wydzielany przez adipocyty i komórki zrębu naczyniowego (głównie makrofagi). Znana jest rola TNF- $\alpha$  w rozwoju kacheksji nowotworowej i jako cytokiny prozapalnej. Obecnie podkreśla się znaczenie TNF- $\alpha$  w patogenezie otyłości i insulinooporności. W tkance tłuszczowej TNF- $\alpha$  hamuje aktywność genów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych i glukozy oraz zmniejsza wydzielanie niektórych adipokin, w tym adiponektyny. W wątrobie — hamuje ekspresję genów związanych z transportem glukozy do komórek i oksydacją kwasów tłuszczowych [6, 38].

Interleukina 6 (IL-6) jest kolejną prozapalną cytokiną związaną z insulinoopornością. Występuje w krążeniu w postaci glikozylowanych kompleksów o masie cząsteczkowej od 22 do 27 kDa. Receptor IL-6 jest homologiczny do receptora leptyny. Jedna trzecia krążącej w naczyniach krwionośnych IL-6 pochodzi z tkanki tłuszczowej. Synteza i wydzielanie IL-6 w tkance trzewnej są 2–3-krotnie wyższe niż w podskórnej. Wysokie stężenia IL-6 są czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych. W tkankach obwodowych IL-6 hamuje ekspresję receptorów insulinowych, zmniejsza adipogenezę i wydzielanie adiponektyny oraz ekspresję wisfatyny [39]. W ośrodkowym układzie nerwowym stężenie IL-6 ujemnie koreluje z ilością tkanki tłuszczowej u osób z nadwagą, co sugeruje odmienne działanie IL-6 na obwodzie i w ośrodkowym układzie nerwowym [6].

Czynnik chemotaktyczny monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*) jest cytokiną, która stymuluje migrację komórek układu odpornościowego do miejsca zapalenia. W otyłości występuje zwiększona infiltracja tkanki tłuszczowej przez makrofagi, które wydzielają białka prozapalne, między innymi IL-6 i TNF- $\alpha$ , przyczyniające się do nasilenia insulinooporności [9, 40, 41]. MCP-1 hamuje fosforylację kinazy tyrozynowej receptora insuliny i obniża stymulowany insuliną dokomórkowy transport glukozy. Ponadto hamuje wzrost i różnicowanie adipocytów poprzez wpływ na ekspresję genów związanych z adipogenezą [6, 40, 41].

Inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1) — należy do grupy inhibitorów fibrynolizy. Jest produkowany głównie przez komórki śródbłonna i płytki krwi, ale także przez adipocyty. Jest najważniejszym, szybko działającym inhibitorem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*), który przekształca plazminogen w plazminę [42, 43]. U osób z otyłością i insulinoopornością stwierdza się podwyższone stężenia PAI-1 (wyższe w tkance tłuszczowej wisceralnej niż podskórnej), które dodatkowo korelują z pozostałymi elementami

zespołu metabolicznego. Czynnik TNF- $\alpha$  w tej grupie pacjentów zwiększa syntezę i wydzielanie PAI-1. Wydaje się, że PAI-1 może być ogniwem łączącym otyłość i powikłania sercowo-naczyniowe [6, 43].

Do najnowszych odkryć w dziedzinie adipokin należą apelina oraz wisfatyna.

Apelinę, po raz pierwszy opisaną przez Bouchera i wsp. [43], wykryto w adipocytach człowieka. Jest ona związana z otyłością i prawdopodobnie z insulinowrażliwością. Bezpośredni wpływ na ekspresję genu dla apeliny ma insulina (działa poprzez aktywację kinazy fosfatydyloinozytolu, kinazy białkowej C i p38MAPK). Głód jest czynnikiem hamującym wydzielanie apeliny, a jej stężenie wzrasta — podobnie jak stężenie insuliny — po posiłku [44].

Natomiast wisfatynę zidentyfikowano u myszy i u ludzi, jako produkt przede wszystkim trzewnej tkanki tłuszczowej (stąd jej nazwa — ang. *visfatin*, od *visceral fat*), strukturalnie homologiczny z syntetyzowaną przez limfocyty cytokiną (PBEF, *pre- $\beta$  cell colony-enhancing factor*). Wisfatynie przypisuje się zdolność wiązania i pobudzania receptorów insulinowych, a więc działanie insulinomimetyczne [45]. W dotychczasowych analizach wykazano, że ekspresja wisfatyny wzrasta w otyłości, a także pod wpływem deksametazonu; maleje natomiast w odpowiedzi na hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), TNF- $\alpha$ , interleukinę 6 lub izoproterenol [20, 39]. Berndt i wsp. [46] zaobserwowali dodatnią korelację między stężeniem wisfatyny we krwi a wartością BMI i zawartością tłuszczu w ustroju, natomiast nie stwierdzili znaczącego związku stężenia tej adipokiny z parametrami wrażliwości na insulinę.

## Tkanka tłuszczowa a metabolizm hormonów steroidowych

W tkance tłuszczowej ekspresji ulega szereg enzymów biorących udział w syntezie i metabolizmie hormonów steroidowych: aromataza zależna od cytochromu P450, dehydrogenaza 11 $\beta$ -hydroksysteroidowa typu 1 (11 $\beta$ HSD1), dehydrogenaza 3 $\beta$ -hydroksysteroidowa (3 $\alpha$ HSD), dehydrogenaza 3 $\alpha$ -hydroksysteroidowa (3 $\alpha$ HSD), dehydrogenaza 17 $\beta$ -hydroksysteroidowa (17 $\beta$ HSD), 7 $\alpha$ -hydroksylaza, 17 $\alpha$ -hydroksylaza, 5 $\alpha$ -reduktaza, UDP-transferaza kwasu glukuronowego 2B15 [6].

W komórkach zrębu tkanki tłuszczowej i preadipocytach wysoką aktywność wykazują aromataza zależna od cytochromu P450 i 17 $\beta$ -HSD. Aromataza kontroluje konwersję androgenów w estrogeny: androstendionu do estronu i testosteronu do estradiolu. Cytochrom 17 $\beta$ -HSD bierze udział w przekształcaniu słabych

androgenów i estrogenów w ich „mocniejsze” metabolity: androstendionu do testosteronu i estronu do estradiolu [41, 47]. Ekspresja  $17\beta$ -HSD w stosunku do aromatazy jest obniżona w tkance tłuszczowej podskórnej i podwyższona w tkance wisceralnej. Stosunek aktywności enzymów  $17\beta$ -HSD/aromataza dodatnio koreluje z otyłością brzusznią [6, 41, 47].

Analizując oś podwzgórze–przysadka–nadnercza z ujemnym sprzężeniem zwrotnym między kortyzolem i hormonem adrenokortykotropowym (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), należy wziąć pod uwagę metabolizm kortyzolu także w tkance tłuszczowej. W tkance wisceralnej zwiększonej ekspresji ulegają receptory dla glukokortykosteroidów oraz  $11\beta$ -hydroksysteroidowa dehydrogenaza typu 1, która redukuje nieaktywny kortyzon do kortyzolu [48], co prowadzi do lokalnego wzrostu aktywności glikokortykosteroidów i wywołuje insulinooporność (*Cushing's disease of the omentum*) [33]. Wytwarzana w adipocytach  $11\beta$ HSD1 promuje rozwój otyłości brzusznej i jej metabolicznych powikłań: cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, powikłań sercowo-naczyniowych i zespołu policystycznych jajników [49, 50]. Aktywność tego enzymu hamują tia-zolidinediony. Obecność  $11\beta$ HSD1 stwierdzono także w komórkach  $\beta$  trzustki, a jej stężenie dodatnio korelowało ze stężeniem endogennej insuliny [33].

### Tkanka tłuszczowa a cukrzyca

W ostatnich latach tkankę tłuszczową ostatecznie przestano traktować wyłącznie jako źródło energii, mimo że także w takiej roli ma istotne znaczenie dla metabolizmu chorych na cukrzycę typu 1. Jak podkreślono w powyższym opisie tkanki tłuszczowej żółtej (zwanej czasem „białą”) jest ona źródłem wielu hormonów i cytokin, które istotnie interferują z wydzielaniem oraz działaniem insuliny. W przebiegu cukrzycy typu 1 nie ma endogennego wydzielania insuliny, dlatego istnieje bardzo ważny problem wrażliwości lub oporności na działanie insuliny egzogennej. Wyjaśnianie tych zjawisk nie może obejść się bez wzięcia pod uwagę sekrecji hormonów z grupy adipokin, wytwarzania w tkance tłuszczowej cytokin — mediatorów właściwych dla stanu zapalnego lub bez uwzględnienia wpływu na tkankę tłuszczową hormonów steroidowych, które jednocześnie są w adipocytach metabolizowane.

Kolejnym obszarem, w którym czynność dokrewna tkanki tłuszczowej może współdziałać z przebiegiem cukrzycy typu 1, jest mechanizm rozwoju komplikacji cukrzycowych. Wiążą się one także ze skutecznością insulinoterapii w powiązaniu z kontrolą diety oraz

wysiłku. Zarówno dieta, jak i wysiłek wpływają na endokrynną stan czynnościowy tkanki tłuszczowej, która w mechanizmie zwrotnym będzie nasilać oporność lub wrażliwość na działanie insuliny. Wydaje się, że podkreślane w ostatnich latach podobieństwa między cukrzycą typu 1 a cukrzycą typu 2 swój najpełniejszy wyraz znajdują wtedy, gdy rozpatruje się je w kontekście endokrynnych właściwości i roli tkanki tłuszczowej w przebiegu obu form choroby.

### Tkanka tłuszczowa a tarczyc

Powszechnie wiadomo, że hormony tarczycy biorą udział w regulacji metabolizmu. W przebiegu hipotyreozy dochodzi do spowolnienia podstawowej przemiany materii, wzrostu masy ciała (głównie efekt gromadzenia hydrofilnych mukopolisacharydów) oraz zaburzeń profilu lipidowego we krwi (wzrost stężeń cholesterolu frakcji LDL, a także apolipoproteiny (a) i triglicerydów oraz obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL). Natomiast nadczynność tarczycy wiąże się z przyspieszeniem metabolizmu, obniżeniem masy ciała i zanikiem podściółki tłuszczowej, którym towarzyszy nasilenie lipolizy (wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu, obniżenie stężenia cholesterolu we krwi). Hipertyreoza sprzyja nasilaniu glukoneogenezy i glikogenolizy oraz rozwojowi insulinooporności (hamowanie przez hormony tarczycy etapów reakcji postreceptorowej na insulinę), co prowadzi do wzrostu stężenia glukozy we krwi i zwiększenia zapotrzebowania na insulinę. Efekt ten jest szczególnie wyraźny w przebiegu cukrzycy typu 1, gdy dołączenie się nadczynności tarczycy wymaga zwiększenia stosowanych dawek insuliny egzogennej.

W kilku badaniach próbowano określić zależności między funkcją tarczycy a tkanką tłuszczową. Sądzą, że uda się powiązać efekty metaboliczne hormonów tarczycy ze stężeniami konkretnych adipokin we krwi, jednak uzyskane wyniki są sprzeczne i nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Najwięcej opracowań dotyczy leptyny. W części z nich stężenia leptyny we krwi są ujemnie skorelowane ze stężeniami krążących hormonów tarczycy, natomiast w innych — stężenie leptyny maleje we wszystkich stacjach dysfunkcji gruczołu tarczowego. Istnieją również dane wskazujące na brak wpływu funkcji tarczycy na sekrecję leptyny [51–53]. Ponadto trzeba zwrócić uwagę, że nie we wszystkich przeprowadzonych analizach odnoszono stężenia badanych adipokin do wartości wskaźnika BMI lub zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju. Z kolei badania osób otyłych w stanie eutyreozy

wykazały pozytywny związek stężenia TSH we krwi z BMI, procentową zawartością tłuszczu w organizmie oraz ze stężeniem leptyny [54].

Poszukiwania relacji między czynnością dokrewną tkanki tłuszczowej a funkcją hormonalną tarczycy są uzasadnione ich ścisłym związkiem z kontrolą bilansu energetycznego organizmu. Dotychczas nie udało się w pełni wyjaśnić tych interakcji. Wcześniej próbowano ocenić głównie wpływ hormonów tarczycy na tkankę tłuszczową, natomiast nowe doniesienia sugerują również możliwość oddziaływania adipokina na układ podwzgórze-przysadka-tarczyca, co zachodzi prawdopodobnie przez podwzgórzowe efekty działania leptyny, wpływającej na ekspresję genu dla tyreoliberyny (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) w jądrze przykomorowym. Dane wskazują, że podanie egzogennej leptyny prowadzi do stymulacji przyhamowanej w przebiegu głodzenia osi podwzgórze-przysadka-tarczyca [55–57].

## Podsumowanie

Od momentu odkrycia leptyny oraz dzięki poznaniu innych hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową

istnieje pewność, że stanowi ona element układu dokrewnego. Hormony tkanki tłuszczowej mają szczególne znaczenie w kontekście patologii, dla których osiowym zaburzeniem jest otyłość, takich jak zespół metaboliczny oraz cukrzyca typu 2. Tkanka tłuszczowa odgrywa istotną rolę w układzie dokrewnym nie tylko jako źródło hormonów, ale także jako miejsce ich metabolizmu, co głównie dotyczy steroidów. Warto podkreślić, że istnieje możliwość lokalnej transformacji steroidów do ich postaci o większej lub mniejszej aktywności, co dotyczy zarówno tak zwanych steroidów płciowych, jak i kortykosteroidów. Nie można także pominąć obecności w tkance tłuszczowej cytokin charakterystycznych dla stanu zapalnego, mimo że w jej obszarze nie toczy się proces zapalny w tradycyjnym, klinicznym znaczeniu tego słowa. Wskaźniki stanu zapalnego w obszarze tkanki tłuszczowej w dużej mierze pochodzą z komórek łącznotkankowych oraz makrofagów, które są tam bogato reprezentowane. Można przypuszczać, że cytokiny zapalne wraz z hormonami tkanki tłuszczowej modyfikującymi efekty działania insuliny odgrywają rolę w rozwoju powikłań naczyń w przebiegu zespołu metabolicznego i cukrzyca typu 2.

## Piśmiennictwo

- Lobstein T., Baur L., Uauy R.: Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes. Rev.* 2004; 5 (supl. 1): 4–85.
- Sitleri P.K.: Adipose tissue as a source of hormones. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 45: 277–282.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 2004; 92 (3): 347–355.
- Cancello R., Tounian A., Poitou Ch., Clement K.: Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diab. Metab.* 2004; 30 (3): 215–227.
- Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (6): 2548–2556.
- Faraj M., Lu H.L., Cianflone K.: Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem. Cell. Biol.* 2004; 82 (1): 170–190.
- Giorgino F., Laviola L., Eriksson J.W.: Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol. Scand.* 2005; 183 (1): 13–30.
- Rajala M.W., Scherer P.E.: Minireview: The adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144 (9): 3765–3773.
- Heilbronn L., Smith S.R., Ravussin E.: Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28 (supl. 4): S12–S21.
- Leow M.K., Addy C.L., Mantzoros C.S.: Clinical review: human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1961–1976.
- Garg A.: Regional Adiposity and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (9): 4206–4210.
- Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A.: Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144 (6): 2195–2200.
- Romer T.: Leptyna, hormon komórek tłuszczowych. W: Romer T. *Endokrynologia kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatri.* Springer, PWN, Warszawa 1998; 182–186.
- Hukshorn C.J., Saris W.H.: Leptin and energy expenditure. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2004; 7 (6): 629–633.
- Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N. i wsp.: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med.* 1997; 3 (9): 1029–1033.
- Bado A., Lévassieur S., Attoub S. i wsp.: The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 20, 394: 790–793.
- Wiesner G., Vaz M., Collier G. i wsp.: Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (7): 2270–2274.
- Sinha M.K., Ohannesian J.P., Heiman M.L. i wsp.: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest.* 1996; 97 (5): 1344–1347.
- Kralisch S., Klein J., Lossner U. i wsp.: Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J. Endocrinol.* 2005; 185 (3): R1–R8.
- Meier U., Gressner A.M.: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50 (9): 1511–1525.
- Otto-Buczkowska E.: Rola greliny w regulacji homeostazy energetycznej organizmu. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005; 11, (1): 39–42.
- Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G. i wsp.: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (12): 879–884.
- Gibson W.T., Farooqi I.S., Moreau M. i wsp.: Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of



- leptin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (10): 4821–4826.
25. Saad M.F., Riad-Gabriel M.G., Khan A. i wsp.: Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (2): 453–459.
  26. Cnop M., Landchild M.J., Vidal J. i wsp.: The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51 (4): 1005–1015.
  27. Messinis I.E., Milingos S.D., Alexandris E., Kariotis I., Kollios G., Seferiadis K.: Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum. Reprod.* 1999; 14 (4): 913–918.
  28. Żurawska M., Drzewoski J.: Rola adiponektyny w cukrzycy i chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Med. Metabol.* 2004; 7 (2): 43–48.
  29. Haluzik M., Parizkova J., Haluzik M.M.: Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol. Res.* 2004; 53 (2): 123–129.
  30. Kadowaki T., Yamauchi T.: Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26 (3): 439–451.
  31. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. i wsp.: Correlation of the adipocyte derived protein adiponectin with insulin resistance index, serum high-density lipoprotein-cholesterol in the Japanese population. *Clin. Sci.* 2002; 103: 137–142.
  32. Huang K.C., Chen C.L., Chuang L.M., Ho S.R., Tai T.Y., Yang W.S.: Plasma adiponectin levels and blood pressures in nondiabetic adolescent females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (9): 4130–4134.
  33. Bloomgarden Z.T.: Adiposity and Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (12): 2342–2349.
  34. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B.: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291 (14): 1730–1737.
  35. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. i wsp.: Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (1): 85–89.
  36. Banerjee R.R., Lazar M.A.: Resistin: molecular history and prognosis. *J. Mol. Med.* 2003; 81: 218–226.
  37. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. i wsp.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
  38. Ruan H., Lodish H.F.: Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor alpha. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 447–455.
  39. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1796–1808.
  40. Skurk T., Hauner H.: Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28 (11): 1357–1364.
  41. Kalra S.P., Kalra P.S.: Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine* 2003; 22 (1): 49–56.
  42. Mertens I., Van Gaal F.L.: Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes. Rev.* 2002; 3: 85–101.
  43. Boucher J., Masri B., Daviaud D. i wsp.: Apelin, a newly identified adipokine up regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146 (4): 1764–1771.
  44. Belanger C., Luu-The V., Dupont P., Tchernof A.: Adipose tissue intra-crinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34: 737–745.
  45. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. i wsp.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307 (5708): 426–430.
  46. Berndt J., Kloting N., Kralisch S. i wsp.: Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54 (10): 2911–2916.
  47. Meseguer A., Puche C., Cabero A.: Sex steroid biosynthesis in white adipose tissue. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34: 731–736.
  48. Seckl J.R., Walker B.R.: Minireview: 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 — a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* 2001; 142 (4): 1371–1376.
  49. Rask E., Walker B.R., Soderberg S. i wsp.: Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (7): 3330–3336.
  50. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1785–1788.
  51. Iglesias P., Alvarez Fidalgo P., Codoceo R., Diez J.J.: Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2003; 59 (5): 621–629.
  52. Santini F., Marsili A., Mammoli C. i wsp.: Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J. Endocrinol. Invest.* 2004; 27 (2): RC5–RC7.
  53. Matsubara M., Yoshizawa T., Morioaka T., Katayose S.: Serum leptin and lipids in patients with thyroid dysfunction. *J. Atheroscler. Thromb.* 2000; 7 (1): 50–54.
  54. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A., Iannucci C.V., Leonetti F.: Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005; 62 (4): 487–491.
  55. Guo F., Bakal K., Minokoshi Y., Hollenberg A.N.: Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter in vivo. *Endocrinology* 2004; 145 (5): 2221–2227.
  56. Seoane L.M., Carro E., Tovar S., Casanueva F.F., Dieguez C.: Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul. Pept.* 2000; 92: 25–29.
  57. Legrady G., Emerson C.H., Ahima R.S., Flier J.S., Lechan R.M.: Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138: 2569–2576.