

Adiponektin ve Diğer Sitokinler

ADIPONECTIN AND OTHER CYTOKINES: MEDICAL EDUCATION

Dr. Rıfat EMRAL^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Artık anlaşılmıştır ki beyaz yağ dokusu birçok bioaktif peptid üretmektedir; bunlara genel olarak adipositokinler adı verilmektedir. Obezite ve lipoatrofide olduğu gibi beyaz yağ doku kitlesinde gelişen değişiklikler, yağ dokusu kaynaklı bu faktörlerin üretimini genel olarak etkilemektedir. Bu her iki durumun da çeşitli metabolik rahatsızlıklar ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili oluşu, beyaz yağ dokusunun salgıladığı bu faktörler aracılığıyla, bu komplikasyonların gelişiminde önemli bir rolü olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Obezitede pek çok adipokinin düzeyi artmıştır ve bu artış hipertansiyon (anjiyotensinojen), bozulmuş fibrinoliz (plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve insülin direnci (asilasyonu uyarıcı protein, TNF, IL-6, rezistin) gelişiminde etkindir. Tersine leptin ve adiponektin ise insülin duyarlılığını artırıcı etkilere sahiptir. Obezitedeki insülin direnci, leptin direnci ve azalmış adiponektin düzeyleriyle birlikte. Yakın bir gelecekte, adipokinleri hedef alan yeni ilaçların geliştirilmesi, obez hastaların insülin direnci ve aterosklerozdan korunmaları açısından umut verici tedavi yaklaşımları olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, adipositokin

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:409-420

Abstract

It is now recognized that the white adipose tissue produces a variety of bioactive peptides, collectively termed adipocytokines. Alteration of white adipose tissue mass in obesity or lipodystrophy, affects the production of most of these adipose tissue derived factors. Since both conditions are associated with multiple metabolic disorders and increased risk of cardiovascular diseases, the idea has emerged that white adipose tissue may be involved in the development of these complications, by virtue of its secreted factors. Several adipokines are increased in the obese state and have been implicated in hypertension (angiotensinogen), impaired fibrinolysis (plasminogen activator inhibitor-1) and insulin resistance (acylation-stimulating protein, TNF, IL-6, resistin). Conversely, leptin and adiponectin both exert an insulin-sensitizing effect. In obesity, insulin resistance has been linked to leptin resistance and decreased plasma adiponectin. In the recent future, development of new drugs targeting adipokines might represent a promising therapeutic approach to protect obese patients from insulin resistance and atherosclerosis.

Key Words: Adiponectin, cytokines

Son yıllarda, önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve

endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır.¹ Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir.²

Yağ dokusundan salgılanan başlıca proteinler (Tablo 1):

- 1- Leptin,
- 2- TNF- α ,
- 3- IL-6,
- 4- Makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1),

Geliş Tarihi/Received: 28.01.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Rıfat EMRAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
İdari Ek Bina, M1 blok, 06100, Samanpazarı, ANKARA
rifatemral@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

409

- 5- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1),
- 6- Adiponektin,
- 7- Adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP),
- 8- Rezistin,
- 9- Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin prote-inleri.

Yağ dokusundan salgılandıkları yakın zaman önce tespit edilmiş olan diğer moleküller şunlardır: Serum amiloid A, α -1 asit glikoprotein, pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü, hipokampal kolinerjik nörostimulan peptid, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, haptoglobin, sistatin C, fibronektin, matriks metalloproteinaz, doku metalloproteinaz inhibitörü, katepsin, osteonektin/SPARC, entaktin.³⁻⁸

Leptin

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasidlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid olan ve ilk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca adipozitlerden salgılanmakta olup hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/mL arasında değişir.⁹ Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir.¹⁰ Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir.¹¹ Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir; gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeydedir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir.¹²

Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı, düzeylerinde düşüşe yol açar.¹³ Leptin düzeyleri açlık insülin düzeyleri ve ortalama kan basıncıyla da pozitif korelasyon gösterir.¹⁴ İnsülin leptin üretimini ve salgılanmasını artırır.¹⁵ Glitazonlar ve beta-adrenerjik aktivasyon ise leptin üretimini baskılar.^{16,17} Yine glukokortikoidler leptin ekspresyonunu uyarır.¹⁷ Leptin konsantrasyonu büyüme hormonu eksikliğinde artmış bulunurken, akromegalide düşmektedir.^{18,19} Leptin kilo

azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye sahiptir ve hepatositlerde insülin etkisine antagonist etki gösterir. Yağdan zengin beslenme leptin düzeylerini düşürür.²⁰

Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptin vücut ağırlığı, enerji sarfının ve besin alınmasının düzenlenmesiyle görevlidir. Öncelikli rolü, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir. Hipotalamusa ulaşan leptin sinyali yağ depolarının dolu olduğunu bildirerek oreksijenik peptidlerin ekspresyonunu, özellikle nöropeptid Y'yi baskılamak, anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunu artırarak besin alımının azalmasını ve enerji sarfının artmasını sağlar.^{21,22} Enerji sarfını arttırması leptinin norepinefrin üretiminde artış yapması ve bu şekilde sempatik sinir sistemini aktive etmesinin sonucudur.²³ Leptin lipolizi uyar-maktadır.²⁴ Kalori kısıtlaması ve kilo verimini takiben düzeylerinde hızlı düşme görülür. Bu düşüş, iştah artışı ve enerji sarfında azalmayı da içeren, açlığa fizyolojik uyum cevabıyla ilişkilidir. Sonuçta leptin besin alımını ve yağ depolanmasını azaltır ve enerji sarfını da arttırarak obezite gelişmesine direnç sağlar.

Genel olarak, obezite yüksek leptin düzeyleriyle birlikte. Ne endojen yüksek leptin düzeyleri, ne de dışardan leptin uygulanması genel obezitede etkin bir tedavi yöntemi değildir ve bu durum, olgularda aynı zamanda leptin direncinin de söz konusu olduğunu göstermektedir. Genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob sıçanlarda obezite, hiperfaji ve insülin direnci görülmektedir.²⁵ Yine aynı durumda hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktive olurken, hipotalamo-hipofizer-tiroid ve gonadal akslar süprese olmaktadır. Nitekim leptin gen mutasyonuna sahip insanlarda da pubertal gelişme olmamaktadır.

Leptin insülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü artırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır.²⁶ Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil Koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasda yağ asidi oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır.²⁷ Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve

trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve beta-oksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını artırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller.²⁸ Buna karşın hiperleptinemi tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda gözlenen bir durumdur.²⁹

Leptin kadın üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırır ve gebelik için de gerekli bir hormondur.^{30,31} Kronik hiperleptineminin arter kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi artırması olduğu kabul edilmektedir.³² Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak daha yüksek hipertansiyon insidansı ile birlikte dir.³³ Yağ dokusu dışındaki dokulara serbest yağ asitlerinin girişini ve bu dokularda yağın birikimini önlediği düşünülen leptin bu açıdan anti-steatotik bir hormondur.³⁴

Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiyogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır. Malnütrisyon ve leptin eksikliğinde görülen immün fonksiyon bozukluğunu leptin replasmanı normale çevirir.³⁵ Leptin ayrıca hemotopoetik hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu artırır, immün hücrelerde sitokin üretimini artırır ve makrofajların fagositoz yapmasını artırır, T-hücre cevabını düzenler, endotelial hücrelerde büyümeyi ve anjiyogenez uyarır ve yara iyileşmesini hızlandırır.³⁶ Leptin sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla indirekt olarak kemik kitlesini de azaltmaktadır.

TNF- α

Etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- α reseptörleri aracılığıyla gösteren 26 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir. Adipoz dokuda hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Visseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır.³⁷

TNF- α 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır.³⁸ Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde düzeyleri artmıştır.^{39,40} Obez bireyler kilo verdiklerinde ise TNF- α düzeylerinde düşme olur.⁴⁰ Bununla birlikte anoreksia nervozada da hem TNF- α hem de reseptörünün plazma sevi-

yelerinin arttığı bildirilmiştir. Beta adrenerjik uyarılma da TNF- α sekresyonunu artırır.⁴¹ Büyüme hormonu TNF- α 'nın negatif regülatörüdür.⁴² Büyüme hormonu eksikliği nedeniyle büyüme hormonu replasmanı alanlarda serum TNF- α düzeylerinde artış olur.⁴³ Kronik glukokortikoid tedavisi de TNF- α ekspresyonunu inhibe eder.⁴⁴ Yağ dokusunda sistemik etkiden çok parakrin bir etki gösterdiğine inanılmaktadır.

TNF- α , trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipaz, yağ asidi transfer protein ve asetil koenzim A sentetazın üretimini baskılar, lipolizi aktive eder, yağ dokusunda non-esterifiye yağ asitlerini ve glukozu dokuya alan ve depolayan genleri, adipogenez ve lipogenezle ilişkili genlerin transkripsiyonunu baskılar.⁴⁵ Adiponektin ve insülin üretimini azaltırken, leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır.⁴⁵⁻⁴⁷ Çizgili kasda insülin reseptör substrat-1 ile ilişkili fosfotidilinozitol-3-kinaz aktivitesini azaltmaktadır.⁴⁸ Yine adipozit ve miyositlerde GLUT4 gen ekspresyonunu baskılar.⁴⁹ Ayrıca insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insülin etkisini bozmaktadır.

IL-6

Dolaşımda 22 ve 27 kDa ağırlığında olarak bulunan, dolaşımdaki miktarının 1/3'ünün yağ dokusundan salındığı IL-6, visseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 misli daha çok üretilmektedir.⁵⁰

Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir, kilo kaybıyla ise düşer.⁵¹ IL-6 hepatik C-reaktif protein üretiminin önemli bir düzenleyicisi ve uyarandır.⁵² Plazma IL-6 düzeyleri Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından prediktif özelliğe sahiptir.⁵³

Polikistik over sendromlu kadınlarda IL-6 düzeylerinde artış gözlenirken adiponektin düzeylerinde düşme söz konusudur.⁵⁴ IL-6 ekspresyonunu insülin uyarırken glukokortikoidler baskılar.⁵⁵

IL-6 glukojen sentezi inhibe ederek ve glukojen fosforilaz aktivitesini uyararak hepatik

glukoz üretiminde artış yapar.^{56,57} Hepatik trigliserid sekresyonunu da uyardığı düşünülmektedir.⁵⁸ IL-6 periferde insülin etkisini azaltır fakat insülin üretimini artırır. Ayrıca adipogenezini inhibe edip adiponektin salgılanmasını da azaltır. Endotelden adezyon moleküllerinin salınmasında artış yaptığı gibi karaciğerde fibrinojen ve prokoagulan maddelerin üretimini de artırır.⁵⁹

Fazla kilolu insanlarda IL-6'nın santral sinir sistemindeki düzeyleri ile yağ kitlesi arasında negatif bir ilişki mevcuttur ve bu obezitede santral IL-6 eksikliği olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nitekim santral olarak IL-6 uygulanması enerji sarfını artırır ve vücut yağ kitlesini azaltır. Dolayısıyla IL-6'nın enerji dengesi açısından periferik ve santral etkilerinin farklı olduğu kabul edilmektedir.

Makrofaj ve MCP-1

Obezite adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu ile birlikte. Aktive makrofajlar insülin direnciyle ilişkili, TNF- α , IL-6 ve MCP-1 gibi inflamatuvar faktörler salgırlar. MCP-1 düzeyleri obez kobaylarda artmıştır. MCP-1, insülinin uyardığı glukoz alımını ve insülin reseptör tirozin fosforilasyonunu azaltarak adipoz dokuda insülin direnci gelişiminde direkt olarak rol oynar. Yine MCP-1 kollateral arterlerde monosit birikimini uyarır ve neointimal formasyonu artırır; bu şekilde de ateroskleroz gelişiminde rolü vardır.

PAI-1

PAI-1 ekspresyonu ve sekresyonu visseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha fazladır.⁶⁰ PAI-1 düzeyleri obezite ve insülin direncinde artmıştır, metabolik sendrom bulgularıyla pozitif

korelasyon gösterir. Bu yönüyle Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişmesi olasılığını predikte eder özellik taşır. Kilo kaybı ve metformin ya da glitazonlarla tedaviye bağlı insülin duyarlılığında iyileşmenin olduğu durumlarda dolaşımdaki PAI-1 düzeyleri belirgin olarak azalır. Tip 2 diyabetlerde roziglitazon tedavisinin yağ dokusunda PAI-1 üretimini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.⁶¹ TNF- α da obezite ve insülin direncindeki yüksek PAI-1 düzeyleriyle ilişkilidir.

Adiponektin

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: "adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)", "adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)", adipoQ ve "gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)". Leptin gibi esas olarak farklılaşmış adipozitlerde üretilip dolaşıma verilir.⁶² İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur.⁶³ Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollojen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir.⁶⁴ Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir.⁶⁵ İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form.⁶⁶ Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok

Tablo 1. Bazı adipokinlerin glitazonlar ve insülin direncine yol açan hormonlardan etkilenme yönleri.

Adipositokin	Glitazonlar	β -agonist	İnsülin	Glukokortikoid	BH	TNF- α
Leptin	↓	↓	↔↑	↑	↓	↑
TNF- α	↓	↑	↔	↓	↓	↓
IL-6	↔	↑	↑	↓	↓↑	↑
PAI-1	↓	?	↔	?	?	↑
Rezistin	↓↑	↓	↓↑	↑	↓↑	↓
Adiponektin	↑	↓	↓↑	↓	↔	↓

daha fazladır.⁶⁷ Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 µg/mL arasında değişir.⁶⁰

Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve PPAR-α, AMPK ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler.⁶⁸ AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globular forma yüksek afinite tüm adiponektine düşük afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir.

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür.⁶⁹ Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar.⁶⁰ Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir.⁷⁰ Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer.⁶² İnsülin adiponektin üretimini artırır.⁷¹ Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir.^{13,72} Kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2.5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁷³ Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir.^{7,60,67,74}

Adiponektin düzeyleri hem obezite hem de lipodistrofilerde görülen insülin direnci durumlarında düşük bulunur ve bu durumlarda adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlar. İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlar da verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner.⁷⁵

Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, belkalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir.^{76,77} Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık

glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir.^{30,77-79} C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.⁸⁰

Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur.^{78,81} Üstelik, diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların adiponektin düzeyleri diyabetik olup da koroner arter hastalığı olmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur.⁷⁸ Hipoadiponektinemiyle Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmıştır.^{82,83} Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığını predikte eder.⁸⁴ Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.⁸⁵ Tip 2 diyabetik bireylerin 1. derece akrabalarında da plazma düzeyleri normal olmakla beraber yağ dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁸⁶ Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü (roziglitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir.^{30,78,87-89} Tip 2 diyabette glimepirid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır.⁹⁰ Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir.⁹¹ Bir ACE inhibitörü olan temokapril ve bir anjiyotensin 2 reseptör antagonisti olan kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir.⁹² Soya proteini içeren diyetler vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadan da adiponektinin ekspresyonunu ve plazma konsantrasyonunu artırırken, PAI-1 ekspresyonunu azaltır.⁹³

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırması suretiyledir.^{67,75} İn vitro olarak, leptinin etkilerine ters olarak, adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskı-

lar.^{94,95} Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.

Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır.^{96,97} Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir.^{67,75}

Damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır.^{81,84,94,98} Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir.⁹⁹ Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir.¹⁰⁰ Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini arttırır ve anjiyogenezi uyarır.¹⁰¹ Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir.^{101,102} Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

Bir çalışmada, sağlıklı normal olgularda adiponektinin serum serbest T4 düzeyleriyle direkt ilişkisi olduğu, ancak T3'ün adiponektin gen ekspresyonunu etkilemediği gösterilmişse de tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmada tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Emzikli kadınlarda adiponektin düzeylerinin düşmesi prolaktinin hormon üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir. Bromokriptin ise uyarıcı özelliكتedir. Yine soğuga maruz kalınması

adrenalektomi ve IGF-1 adiponektin düzeyini arttırır.^{104,106} İnsülin, glukokortikoidler, testosteron, östrojen, beta-adrenerjik agonistler ve TNF- α ise adiponektini baskırlarlar.^{69,88,104,107} Glukokortikoidler ve katekolaminlere bağlı gelişen insülin direncinde bu hormonlara bağlı adiponektin ekspresyon ve üretimindeki azalma sorumlu olabilir.¹⁰⁸

Adipsin ve ASP

İnsanlarda hem adipsin (kompleman D) hem de ASP, adipoz doku, insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkla pozitif korelasyona sahiptir. Obezitede düzeyleri artar, kilo kaybı ve uzamış açlıkta ise düzeylerinde düşme olur.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Dolaşımdaki ASP düzeyleriyle plazma insülin, glikohemoglobin, trigliserid, non-esterifiye yağ asitleri ve apoB arasında pozitif, glukoz harcanma hızıyla ise negatif bir korelasyon vardır.¹¹²⁻¹¹⁶ ASP farelerde besin alımını ilk 1 saatte %30 arttırmaktadır.¹¹⁷ İnsülin yağ dokusunda ASP üretimini 2 kat arttırırken şilomikronlar 150 kat artışa neden olurlar.¹¹⁶ Retinoik asit de ASP üretimini arttırmaktadır.¹¹⁸

ASP lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa yol açarak yağ asidi alımını uyarır, diaçilgliserol asiltransferaz aktivitesini arttırarak trigliserid sentezini uyarır ve lipolizi azaltıp adipozitlerden non-estrafıye yağ asidlerinin salınımını azaltır.¹¹⁹ ASP ayrıca glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu hızlandırarak adipozitlere glukoz girişini arttırırken pankreas beta hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salınımında da artış yapar.^{116,120} Açlık ASP düzeyleri postprandial trigliserid klirensiyle ilişkilidir.¹¹² ASP defektif sıçanlarda trigliserid ve non-estrafıye yağ asidlerinin postprandial klirensi gecikmiştir. Böylece trigliseridlerin depolanmasında ve yağ dokusu kitlesinde azalma görülür.¹²¹ Yine bu sıçanlarda hiperfaji gözlenmesine karşın yüksek yağ içerikli beslenmeye rağmen kilo kaybı görülür.¹²² Bu sıçanlarda açlık insülin düzeyleri de düşüktür ve glukoz toleransları düzelmiştir.²⁰

Rezistin

Rezistin 12 kDa ağırlığında, polipeptid yapısında, sisteinden zengin bir proteindir. Benzer özelliğe sahip moleküller rezistin benzeri moleküller

ler olarak adlandırılırlar. Rezistin'in alternatif adı "found in inflammatory zone (FIZZ3)" olarak bilinir. İnsanda rezistin'in geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir.⁴⁶

Rezistin olgun adipozitlerden ziyade preadipozitlerde eksprese edilip salgılanır.¹²³ Adipozit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır.¹²⁴ İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar.^{46,125} Serum rezistin düzeyleri obezitede yükselmiştir, ancak beden kitle indeksinden ziyade bel çevresi artışı ve visseral obeziteyle pozitif ilişki içindedir.¹ Kadınlarda rezistin düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir.¹²⁶

Rezistin'in akut olarak uygulanması glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozar.^{46,125} Kronik hiperrezistinemi de glukoz homeostazını bozmakta ve açlık hiperglisemisi, glukoz intoleransı ve hepatik glukoz çıkışında artışa yol açmaktadır.¹²⁵ Çeşitli çalışmalarda glitazonların rezistinini arttırdığı ve bazı hayvan modellerinde obezitede rezistin'in düşük bulunduğu şeklinde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte genel olarak rezistin'in obezitede arttığı ve glitazonların rezistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir.^{46,127} Nitekim çeşitli PPAR γ aktivatörlerinin hem in vitro deneylerde hem de db/db sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda rezistin ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.^{128,129} İki ayrı çalışmada da TNF- α 'nın rezistin ekspresyonu üzerine güçlü negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.¹²⁸ Bununla birlikte insanlar üzerinde yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda yağ dokusunda rezistin ekspresyonu veya rezistin düzeyleriyle adipozite ya da insülin direnci arasında belirgin bir ilişkinin ortaya konması mümkün olamamıştır.^{123,130}

Rezistin'in insan makrofajlarında da eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir.¹³¹ Rezistin damar duvarında VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir.¹³²

RAS Proteinleri

RAS'a ait birçok protein yağ dokusunda üretilmektedir. Renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin-1, anjiyotensin-2, anjiyotensin reseptörleri Tip 1 ve Tip 2, anjiyotensin dönüştürücü enzim, kimaz, katepsin D ve G, tonin bu proteinlerdendir.

Yağ dokusunda anjiyotensinojen ekspresyonu açlıkta azalırken besin alınmasıyla artar. Yağ dokusunda anjiyotensinojen gen ekspresyonu ve anjiyotensin 2'nin sekresyonu roziglitazon ile baskılanabilir.¹³³ Anjiyotensin 2 yalnız kan basıncını arttırmamakta, ayrıca güçlü mitojenik bir etkiye sahip olduğundan damar düz kasında proliferasyona neden olarak ateroskleroz gelişimine katkı yapmaktadır. Yine anjiyotensin 2 yağ asidi sentaz ve gliserol-3-fosfat dehidrojenaz aktivitelerini uyarak adipozitlerin trigliserid içeriğini arttırmakta, lipolizi inhibe etmekte, lipogenezi uyarmakta, insülin bağımlı glukoz alımını azaltmakta ve karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi arttırmaktadır.¹³⁴

Yağ dokusu kaynaklı RAS proteinleri ile obezite ve hipertansiyon arasında potansiyel bir ilişki vardır. Birçok büyük randomize çalışmanın sonucunda ACE inhibitörlerinin Tip 2 diyabet sıklığını düşürdüğü gösterilmiştir. Yağ dokusunda anjiyotensinojen üretiminin fazla olduğu transjenik sıçanlarda kan basıncının ve yağ dokusu kitlesinin arttığı gösterilmiştir. Obez bireylerde hipertansiyon sıklığındaki artmanın da nedeninin artmış RAS proteinlerinin üretimi olduğu söylenebilir.

Sonuç

Son yıllarda yağ dokusunun non-esterifiye yağ asitleri ve çeşitli adipositokinleri salgılamak suretiyle insülin duyarlılığını aktif olarak etkilediği gösterilmiştir. TNF- α ve rezistin'in insülin direnci üzerine olan etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiş ancak insan deneylerinde ilişkili oldukları kesin olarak ortaya konamamıştır. Oysa pek çok bağımsız çalışmada IL-6'nın artışı ve adiponektinin azalmasının insanlarda insülin direnci, obezite ve Tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. TNF- α konsantrasyonları obez insanlarda belirgin olarak artmış bulunurken, vücut ağırlığı eşleştirilmiş insülin duyarlı ve insülin dirençli bi-

reyler arasında TNF- α düzeylerinde belirgin bir fark tespit edilmemiştir. İn vivo olarak IL-6 uygulandığında insülin direncinde artış olurken adiponektin uygulandığında insülin direncinde düzelme olur. Rezistinin insülin duyarlılığını etkileme mekanizmalarıyla ilgili yeterli veri ise yoktur. Adipositokinler, obezite ve Tip 2 diyabetin potansiyel nedeni olan insülin duyarlılığının en önemli düzenleyicileridirler.

KAYNAKLAR

- Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53:430-4.
- Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 2004;15:242-6.
- Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001;276:42077-83.
- Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets* 2004;5:241-50.
- Boeuf S, Keijzer J, Franssen-Van Hal NL, Klaus S. Individual variation of adipose gene expression and identification of covariated genes by cDNA microarrays. *Physiol Genomics* 2002;11:31-6.
- Tsuruga H, Kumagai H, Kojima T, Kitamura T. Identification of novel membrane and secreted proteins upregulated during adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:293-7.
- Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1334-41.
- Chavey C, Mari B, Monthouel MN, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003;278:11888-96.
- Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(10 Pt 2):S1-14.
- Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-602.
- McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 5):717-23.
- Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020-7.
- Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337-42.
- Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997;7:1-8.
- Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. *Diabetes* 1999;48:272-8.
- Hallakou S, Doare L, Foufelle F, et al. Pioglitazone induces in vivo adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* 1997;46:1393-9.
- Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996;271:5301-4.
- Norrelund H, Gravholt CH, Englaro P, et al. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998;138:644-52.
- Damjanovic SS, Petakov MS, Raicevic S, et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by trans-sphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:147-54.
- Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48:334-41.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37.
- Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:711-7.
- Fruhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240:590-4.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charon MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374-7.
- Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415:339-43.
- Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4637-41.
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:670-6.

30. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
31. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001;142:5198-202.
32. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:1243-52.
33. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2909-12.
34. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002;53:319-36.
35. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
36. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14564-8.
37. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000;26:178-82.
38. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-25.
39. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
40. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-9.
41. Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2126-33.
42. Chen XL, Lee K, Hartzell DL, et al. Adipocyte insensitivity to insulin in growth hormone-transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:933-7.
43. Bulow B, Ahren B, Erfurth EM. Increased leptin and tumour necrosis factor alpha per unit fat mass in hypopituitary women without growth hormone treatment. *Eur J Endocrinol* 2001;145:737-42.
44. Zilberfarb V, Siquier K, Strosberg AD, Issad T. Effect of dexamethasone on adipocyte differentiation markers and tumour necrosis factor-alpha expression in human PAZ6 cells. *Diabetologia* 2001;44:377-86.
45. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:19-29.
46. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
47. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: Implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3176-88.
48. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7.
49. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
50. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
51. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
52. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
53. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
54. Ibanez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: Opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1592-7.
55. Vicennati V, Vottero A, Friedman C, Papanicolaou DA. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:905-11.
56. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology* 1998;27:1296-303.
57. Ritchie DG. Interleukin 6 stimulates hepatic glucose release from prelabeled glycogen pools. *Am J Physiol* 1990;258(1 Pt 1):E57-64.
58. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;136:2143-9.
59. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
60. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
61. Freed M, Fuell D, Menci L, Heise M, Goldstein B. Effect of combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide on PAI-1 antigen, PAI-1 activity, and tPA in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000;43(Suppl 1):A267.
62. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.

63. Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229:67-73.
64. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
65. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8:335-8.
66. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073-85.
67. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product 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;98:2005-10.
68. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
69. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
70. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E861-5.
71. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 1999;146:609-20.
72. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1665-6.
73. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
74. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
75. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
76. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
77. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
78. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
79. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137-42.
80. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
81. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
82. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
83. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226-8.
84. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
85. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-33.
86. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E443-8.
87. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275:88-90.
88. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-80.
89. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51:314-7.
90. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:285-9.
91. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003;52:667-74.
92. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.
93. Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, et al. Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:909-14.

94. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
95. Yokota T, Meka CS, Medina KL, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002;109:1303-10.
96. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.
97. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
98. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8.
99. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-40.
100. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
101. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-6.
102. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
103. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-8.
104. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084-9.
105. Santini F, Marsili A, Mammoli C, et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest* 2004;27:RC5-7.
106. Makimura H, Mizuno TM, Bergen H, Mobbs CV. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1266-71.
107. Iyengar P, Scherer PE. Adiponectin/Acrp30, an adipocyte-specific secretory factor: Physiological relevance during development. *Pediatr Diabetes* 2003;4:32-7.
108. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004;344:1-12.
109. Cianflone K, Maslowska M. Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1995;25:817-25.
110. Cianflone K, Kalant D, Marliss EB, Gougeon R, Sniderman AD. Response of plasma ASP to a prolonged fast. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:604-9.
111. Sniderman AD, Cianflone KM, Eckel RH. Levels of acylation stimulating protein in obese women before and after moderate weight loss. *Int J Obes* 1991;15:333-6.
112. Koistinen HA, Vidal H, Karonen SL, et al. Plasma acylation stimulating protein concentration and subcutaneous adipose tissue C3 mRNA expression in nondiabetic and type 2 diabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1034-9.
113. Ylitalo K, Pajukanta P, Meri S, et al. Serum C3 but not plasma acylation-stimulating protein is elevated in Finnish patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:838-43.
114. Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, et al. Troglitazone reduces hyperglycaemia and selectively acute-phase serum proteins in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1433-8.
115. Doolittle MH, Ben-Zeev O, Elovson J, Martin D, Kirchgessner TG. The response of lipoprotein lipase to feeding and fasting. Evidence for posttranslational regulation. *J Biol Chem* 1990;265:4570-7.
116. Maslowska M, Vu H, Phelis S, Sniderman AD, Rhode BM, Blank D, Cianflone K. Plasma acylation stimulating protein, adipin and lipids in non-obese and obese populations. *Eur J Clin Invest* 1999;29:679-86.
117. Saleh J, Blevins JE, Havel PJ, Barrett JA, Gietzen DW, Cianflone K. Acylation stimulating protein (ASP) acute effects on postprandial lipemia and food intake in rodents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:705-13.
118. Scantlebury T, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation by retinoic acid of acylation-stimulating protein and complement C3 in human adipocytes. *Biochem J* 2001;356(Pt 2):445-52.
119. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, et al. Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin. *J Biol Chem* 1999;274:18243-51.
120. Ahren B, Havel PJ, Pacini G, Cianflone K. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1037-43.
121. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: For better or worse. *Diabetes Metab* 2004;30:13-9.
122. Murray I, Havel PJ, Sniderman AD, Cianflone K. Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein. *Endocrinology* 2000;141:1041-9.
123. Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1-5.
124. Naveh-Manly T, Almogi G, Livni N, Silver J. Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. *J Clin Invest* 1992;90:2434-8.

125. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111:225-30.
126. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002;147:173-80.
127. Hartman HB, Hu X, Tyler KX, Dalal CK, Lazar MA. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin. *J Biol Chem* 2002;277:19754-61.
128. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, et al. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002;51:1737-44.
129. Moore GB, Chapman H, Holder JC, et al. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:735-41.
130. Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Resistin: A new link between obesity and insulin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:437-8.
131. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300:472-6.
132. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:415-9.
133. Harte A, McTernan PG, Rajkumar C, Leah A, Barnett A, Smith S, Kumar S. TNF-alpha mediates the insulin-mediated increase in angiotensinogen and angiotensin II production and its suppression by rosiglitazone in isolated human subcutaneous adipocytes. *Diabetes* 2003;52:A82.
134. Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997;138:1512-9.