Adipocitochine e complicanze metaboliche dell'obesità

Elena Zoico, Andrea Rossi, Mauro Zamboni
Divisione di Medicina Geriatrica, Università di Verona, Verona

ABSTRACT

Adipokines and metabolic complications of obesity. The last two decades have been the scenario for the worldwide obesity epidemic. Since that period the complex nature of adipose tissue became an area of intense investigation. Starting from the discovery of leptin and, subsequently, of many other adipokines, the adipose tissue has been identified as an endocrine organ. Later on, the adipose tissue has been characterized as an organ at the interface of inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. Obesity was shown to be associated with a low-grade state of inflammation, resulting from increased adipocyte activity as well as increased immune cell infiltration of adipose tissue. This inflammation state may induce insulin resistance and other manifestations of metabolic syndrome such as cardiovascular disease. In fact, the altered adipocyte function in obesity changes production and secretion of adipokines, such as leptin, adiponectin, angiotensinogen, plasminogen activator inhibitor-1, resistin, and several inflammatory molecules, known to play a role not only in the pathogenesis of insulin resistance, but also directly affecting the endothelium. The aim of this review was to describe the complex nature of signalling pathways within adipose tissue and their physiology and pathophysiology in conditions such as insulin resistance and obesity.

INTRODUZIONE

Numerosi studi epidemiologici hanno descritto un marcato incremento nella prevalenza dell'obesità nei paesi industrializzati nel corso dell'ultimo decennio. Le complicanze metaboliche dell'obesità, spesso indicate come sindrome metabolica, comprendono insulino-resistenza, con alterata tolleranza glucidica e diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa e patologia cardiovascolare; la deposizione ectopica di grasso, la steatosi epatica e la sindrome delle apnee ostruttive notturne sono altre condizioni che possono essere considerate tra le complicanze metaboliche dell'obesità.

Sebbene in passato il tessuto adiposo è stato per lungo tempo considerato come organo inerte, deputato a deposito energetico e isolamento termico dell'organismo, già alla fine degli anni '80, esso era stato identificato quale sito maggiore di metabolismo degli ormoni steroidi e di produzione di adipsina, un fattore endocrino marcatamente down-regolato nella obesità dei roditori. Con la scoperta della leptina nel 1994 (1), si è iniziato a delineare la potenzialità endocrina del tessuto adiposo, con funzioni regolatorie importanti nell'omeostasi energetica dell'organismo e in altri processi fisiologici (2). Numerosi studi hanno successivamente evidenziato che il tessuto adiposo è fisiologicamente in grado di secernere una grande varietà di peptidi, globalmente identificati col termine di adipocitochine, con azione locale (autocrina/paracrina) sul tessuto adiposo stesso, ma anche sistemica (endocrina) su diversi organi e tessuti bersaglio, quali ipotalamo, pancreas, fegato, muscolo scheletrico, rene, endotelio e sistema immunitario (3, 4).

Le principali adipocitochine secrete dal tessuto adiposo sono elencate nella Tabella 1. Queste molecole, oltre ad esser coinvolte nella regolazione dell'omeostasi energetica dell'organismo e nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico, sono state implicate anche nel controllo dello stress ossidativo e nel mantenimento dell'integrità della struttura e funzione della parete vascolare, e possiedono importanti effetti pro- o anti-infiammatori, meccanismi che globalmente sono responsabili delle diverse manifestazioni cliniche della sindrome metabolica (5, 6).

Da un punto di vista anatomico, il tessuto adiposo è composto da masse cellulari diffuse con localizzazione sottocutanea e viscerale, delimitate da una distinta capsula connettivale con irrorazione e innervazione proprie, tale da configurare un vero e proprio organo. L'organo adiposo è costituito prevalentemente da tessuto adiposo bianco, la cui componente cellulare, l'adipocita bianco, espleta le principali funzioni (7). Oltre agli adipociti, il tessuto adiposo contiene una matrice connettivale, tessuto nervoso, cellule dello stroma, cellule vascolari e del sistema immunologico; l'insieme di questi componenti costituisce un organo integrato.

Sono state evidenziate differenze regionali nella

Corrispondenza a: Elena Zoico, Divisione di Medicina Geriatrica, Università di Verona, Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona. Tel. 0458122537, Fax 045812043, E-mail elena.zoico@univr.it

Ricevuto: 12.11.2010 Revisionato: 25.11.2010 Accettato: 26.11.2010

Tabella 1
Principali adipocitochine secrete dal tessuto adiposo

Leptina
Adiponectina
"Tumor necrosis factor-α" (TNF-α)
Interleuchina 6 (IL-6)
Interleuchina 8 (IL-8)
Interleuchina 10 (IL-10)
Interleuchina 18 (IL-18)
"Tissue growth factor-β" (TGF-β)
Lipoproteinlipasi (LPL)
Angiotensinogeno
Inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e fattori del complemento
Fattori chemioattraenti o chemioinibenti la migrazione macrofagica (MCP-1, MIF)
Resistina
Visfatina
"Insuline-like growth factor-1" (IGF-1)
Glucocorticoidi
Ormoni steroidei

produzione di adipocitochine da parte del tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo ed è verosimile che tali differenze possano rivestire una ruolo eziopatogenetico di rilievo in diverse condizioni cliniche (8). Tuttavia, non e' noto se tali differenze dipendano da caratteristiche intrinseche delle cellule adipose dei due compartimenti o se adipociti di diverso diametro posseggano differenti capacità secretorie, indipendentemente dalla loro sede. E' stato ipotizzato inoltre che la maggior parte delle adipocitochine finora identificate siano prodotte non solo dagli adipociti, ma anche da cellule appartenenti alla matrice o alla componente vasculo-stromale tissutale (9). Alcune differenze regionali nella produzione di adipocitochine da parte di tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo potrebbero quindi dipendere anche da differenze secretorie da parte della frazione cellulare non adipocitaria (9). Il numero dei macrofagi presenti nel tessuto adiposo aumenta infatti all'aumentare del grado di obesità. E' stato dimostrato che la percentuale di macrofagi in un dato deposito di tessuto adiposo è positivamente correlata all'indice di massa corporea (BMI) e alle dimensioni dell'adipocita (10, 11). Alla presenza di macrofagi all'interno del tessuto adiposo è riconducibile la quasi totale espressione di "tumor necrosis factor-α" (TNF-α) presente nel tessuto adiposo, nonchè una significativa quota dell'espressione di ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS) e interleuchina 6 (IL-6) (11).

I precisi eventi fisiopatologici alla base della componente infiammatoria presente nell'obesità rimangono ancora ignoti. E' stato ipotizzato che l'espansione del tessuto adiposo che si verifica con l'obesità conduca a ipertrofia e iperplasia degli adipociti e che le richieste metaboliche di questi, una volta ingranditisi, superino l'apporto locale di ossigeno portando ad ipossia cellulare con attivazione di meccanismi cellulari di stress (12). Tutto cio condurrebbe ad infiammazione cellulare e al rilascio di citochine e di altri segnali pro-infiammatori. In modo del tutto analogo ad un processo infiammatorio cronico, le chemochine secrete localmente richiamerebbero macrofagi nel tessuto adiposo dove essi formerebbero dei complessi intorno ai grandi adipociti morti o morenti (13). Questi macrofagi tessutali rilascerebbero quindi citochine in grado di estendere e amplificare il processo infiammatorio anche agli adipociti vicini, esacerbando la flogosi del tessuto stesso (14).

ADIPOCITOCHINE ESPRESSE DAGLI ADIPOCITI

Leptina

La leptina (dal greco *leptos,* magro) è una proteina di 167-amminoacidi sintetizzata principalmente dal tessuto adiposo bianco, in particolar modo dai depositi sottocutanei, ed è secreta in circolo, in maniera direttamente proporzionale alla quantità assoluta di massa grassa dell'organismo (15, 16). La delezione del gene delle leptina o una mutazione genica nel recettore della leptina si associano nell'animale da esperimento a iperfagia e obesità di grado elevato; nell'uomo, tuttavia, queste mutazioni sono estremamente rare (15, 16). L'espressione del gene *ob* della leptina è stata dimostrata anche nel tessuto adiposo bruno, oltre che in diversi tessuti non adipocitari, quali mucosa gastrica, epitelio mammario, tessuto muscolare e placenta (15, 16).

La leptina sembra avere un ruolo significativo nella fisiopatologia di molteplici stati morbosi. La leptina è una adipochina con un ruolo centrale nell'omeostasi energetica dell'organismo, nella regolazione del senso di sazietà/fame attraverso un' azione a livello del sistema nervoso centrale, dove, attraverso un sistema a "feed-back", segnala l'entità dei depositi periferici di grasso e regola di conseguenza l'introito di cibo e il dispendio energetico basale. Tuttavia, la leptina possiede anche numerose altre azioni a livello periferico (15, 16). Essa gioca un ruolo importante nella maturazione sessuale e nella riproduzione. Sono state descritte interazioni tra leptina e assi ormonali ipofisari, surrenalico e tiroideo. Inoltre, è stato dimostrato che la leptina è coinvolta nella regolazione del metabolismo glucidico, influenzando direttamente la secrezione di insulina, così come la sensibilità insulinica periferica a livello del tessuto adiposo stesso e del muscolo scheletrico. Un altro sistema "target" dell'azione della leptina è il sistema immunitario; la leptina, infatti, è in grado di interferire con la produzione di citochine, con l'attivazione dei monociti-macrofagi, così come con la proliferazione di diversi progenitori delle cellule del sistema immunitario ed ematopoietico.

Sono state finora identificate sei varianti del recettore della leptina, coinvolto non solo nella trasduzione del segnale, ma anche nella captazione e nel trasporto della leptina circolante (17, 18). Un'isoforma lunga del

recettore (ObRb) è stata identificata a livello ipotalamico e sembra essere l'unica in grado di trasdurre il segnale intracellulare. Il legame della leptina al recettore ObRb attiva diversi sistemi di trasduzione intracellulare tra cui il "pathway" mediato dalle proteine "Janus kinase/signal transducer and activator of transcription" (JAK/STAT), importante nella regolazione dell'omeostasi energetica, e quello della "phosphatidylinositol 3-kinase" (PI3K), legato alla regolazione dell'introito di cibo e alla omeostasi glucidica. Altri "pathways", tra cui "mitogen-activated protein kinases" (MAPK), "AMP-activated protein kinase" (AMPK) e "mammalian target of rapamycin" (mTOR), sembrano anch'essi attivati dalla leptina; tuttavia, ulteriori studi sembrano indispensabili per definitivamente chiarire le vie intracellulari attivate dalla leptina (17, 18).

La leptina è presente nel plasma in diverse forme, monomerica libera e legata a diverse proteine, tra cui la frazione solubile del suo recettore (15, 19); tuttavia, solo la forma libera sembra essere biologicamente attiva (15, 19). Il rapporto leptina libera/leptina legata risulta associato al grado di adiposità, con più elevati valori di leptina libera nei soggetti obesi. Le concentrazioni sieriche di leptina presentano un andamento circadiano con i valori più elevati tra mezzanotte e le prime ore del mattino (20). Le concentrazioni circolanti di leptina risultano direttamente proporzionali all'entità della massa adiposa, con valori elevati nei soggetti obesi. Tuttavia, negli obesi elevate concentrazioni di leptina circolante non si associano a perdita di peso, nonostante l'azione anoressizzante di tale adipochina. Nell'obesità è stata dunque ipotizzata l'esistenza di una forma di leptino-resistenza (15-18). I meccanismi alla base del fenomeno potrebbero essere riconducibili ad una saturazione del trasporto della leptina attraverso la barriera ematoencefalica o ad anomalie nell'attivazione del recettore della leptina o nella trasduzione del segnale (17, 18). Studi condotti su topi anziani obesi, a cui era stata somministrata leptina in circolo periferico e intracerebralmente, sembrano confermare l'esistenza di entrambi questi meccanismi (21).

Regolazione delle concentrazioni ematiche di leptina

Le concentrazioni di leptina circolante sono soggette ad un sistema di regolazione estremamente complesso: molteplici fattori endocrini e non risultano coinvolti.

Osservazioni cliniche hanno evidenziato una significativa differenza nelle concentrazioni di leptina tra sesso maschile e femminile, con concentrazioni due o tre volte più elevate nelle donne rispetto agli uomini (15). Questo dimorfismo sessuale è stato descritto anche in soggetti anziani (22). E' noto che a parità di BMI la percentuale di tessuto adiposo è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi. Tuttavia, anche a parità di BMI o di massa grassa, le concentrazioni di leptina risultano più elevate in soggetti di sesso femminile. Studi condotti al fine di spiegare tali differenze tra i due sessi hanno ipotizzato un ruolo degli ormoni sessuali (23). Sono stati infatti segnalati rapporti tra estrogeni e leptina, con capacità *in vitro* degli estrogeni di stimolare la produzione di leptina e significativa correlazione tra le concentrazioni ematiche dei due ormoni (15, 16). Altri studi però non hanno confermato tali osservazioni e la terapia sostitutiva con estrogeni non sembra modificare i livelli ematici di leptina in donne in post-menopausa. Al contrario, testosterone e androgeni sembrano esercitare un effetto negativo sui livelli di leptina: il testosterone è in grado di sopprimere l'espressione del mRNA della leptina e la sua secrezione dall'adipocita (15, 16).

Tra i diversi fattori in grado di regolare la produzione di leptina, uno dei più rilevanti sembra essere l'insulina. *In vitro* l'insulina stimola l'espressione del mRNA e la secrezione di leptina da parte dell'adipocita (15, 16). Poco chiari sono ancora i rapporti tra ormone della crescita (GH) e leptina: alcuni dati indicano un effetto inibente del GH sulla leptina, ma non è chiaro se questo sia diretto o mediato dalle azioni dell'ormone su composizione corporea e insulinemia. Infine, anche alcune citochine sono risultate in grado di influenzare la produzione di leptina, con meccanismi sia autocrini che paracrini: citochine pro-infiammatorie quali interleuchina 1β (IL-1β) e TNF-α riducono l'espressione genica e le concentrazioni di leptina.

Le concentrazioni circolanti di leptina presentano inoltre stretta relazione con lo stato nutrizionale dell'individuo. Si è osservato che i livelli di leptina si riducono notevolmente in condizioni di digiuno, anche senza significative modificazioni del peso o della massa corporea o del tessuto adiposo (1, 15, 16, 23, 24). Le concentrazioni di leptina ritornano però rapidamente ai valori basali quando la restrizione calorica viene interrotta. I meccanismi alla base di tali modificazioni a breve termine dei livelli di leptina sono tuttavia ancora poco chiari. Le osservazioni riguardanti i rapporti tra concentrazioni di leptina e composizione della dieta sono alquanto contraddittorie (25). E' stata segnalata un'importante associazione tra leptina ed elevato contenuto nella dieta di grassi monoinsaturi e poliinsaturi, mentre altre osservazioni hanno suggerito che sia l'introito di carboidrati, più che quello di grassi, a condizionare le concentrazioni circolanti di leptina. Verosimilmente, più che la composizione della dieta in sé, sono altri i fattori in grado di influenzare le concentrazioni circolanti di leptina, come ad esempio le modificazioni dell'insulina indotte dalla dieta.

Il calo ponderale è un altro fattore importante nella regolazione dei livelli di leptina. È stato dimostrato che la leptina si riduce in modo significativo al ridursi del peso corporeo, in relazione a una consensuale riduzione dell'entità dei depositi di tessuto adiposo (1, 15, 16, 23, 24). Inoltre, ridotti livelli di leptina sono risultati predittori di perdita di peso sia in soggetti giovani che anziani, anche dopo aggiustamento per fattori confondenti. Ridotti livelli di leptina potrebbero infatti risultare indicativi di un grado minore di insulino-resistenza in grado di potenziare l'azione anoressizzante di tale adipochina.

Anche lo stile di vita sembra in grado di influenzare la

produzione di leptina. Non ancora del tutto chiari sono gli effetti dell'attività fisica sulle concentrazioni circolanti di leptina: esercizi di breve durata non sembrano modificarne significativamente i livelli, mentre esercizi più intensi comportano invece una significativa riduzione (26). Questo fenomeno, tuttavia, deve essere interpretato considerando da un lato il miglioramento della sensibilità insulinica legato all'attività fisica e dall'altro la riduzione della massa corporea e della massa adiposa dopo esercizio fisico.

Alcuni studi sembrano suggerire l'esistenza di un'associazione negativa tra fumo e leptina plasmatica, ovvero soggetti fumatori presenterebbero concentrazioni circolanti di questa citochina inferiori rispetto a soggetti non fumatori (25). Per quanto riguarda il consumo di alcol, invece, non vi sono ancora chiare evidenze che esso sia in grado di influenzare la produzione di leptina (25, 27).

Leptina e metabolismo glucidico

I meccanismi che legano tra loro leptina e metabolismo glucidico sembrano ormai abbastanza chiaramente definiti (28, 29). Numerosi studi epidemiologici hanno valutato le concentrazioni di leptina in soggetti diabetici e vi sono chiare evidenze circa l'esistenza di una marcata correlazione fra leptina, insulina e indici di insulino-resistenza sia nel maschio che nella femmina, indipendentemente dall'entità del grasso corporeo (28, 29). Sia in animali da esperimento che nell'uomo stati prolungati di iperinsulinemia comportano un'aumentata espressione genica della leptina così come un incremento delle sue concentrazioni circolanti. In esperimenti di "clamp" l'insulina determina un incremento delle concentrazioni di leptina circolanti. Inoltre, anche in soggetti diabetici il trattamento con insulina sembra in grado di far aumentare la leptinemia. Significativi sono, quindi, i rapporti tra leptina e produzione insulinica: è stato osservato che il trattamento con leptina risulta in una marcata soppressione della secrezione insulinica da parte delle β-cellule pancreatiche, per cui è stato ipotizzato un "feed-back" negativo tra leptina e produzione insulinica (28, 29). Quando i livelli di leptina aumentano la secrezione insulinica risulta inibita in quanto l'aumento della massa adiposa e l'effetto anabolico dell'insulina sono una ricaduta metabolica non desiderabile. L'iperinsulinemia cronica, che invece si osserva in soggetti obesi, potrebbe essere verosimilmente correlata ad una desensibilizzazione dei recettori insulinici sulle cellule pancreatiche, con conseguente aumento della produzione insulinica, iperinsulinemia e, infine, resistenza insulinica. Le vie metaboliche di insulina e leptina sono quindi strettamente legate tra loro, con iperinsulinemia e insulino-resistenza associate a iperleptemia e leptino-resistenza.

La leptina esercita anche importanti azioni a livello epatico: bruschi e rapidi incrementi delle concentrazioni di leptina si associano ad aumento della gluconeogenosi epatica, così come a riduzione della glicolisi (28, 29). Inoltre, la leptina sembra in grado di ridistribuire i flussi intraepatici di glucosio, spostando il metabolismo intracellulare dai carboidrati ai lipidi e favorendo la β-ossidazione degli acidi grassi (28, 29). Meno chiaro è il ruolo svolto dalla leptina sul metabolismo del glucosio a livello del muscolo scheletrico (30, 31).

Applicazioni cliniche: utilizzo della leptina ricombinante nell'obesità

Pazienti con deficit congenito completo della leptina, dovuto a delezione omozigote del gene della leptina, sviluppano precocemente una obesità severa che risponde al trattamento con leptina ricombinante umana, in grado di ridurre il senso di fame e l'introito di cibo, portando quindi a importante perdita di peso (32). Questi soggetti presentano inoltre caratteristiche anomalie neuroendocrine, tra cui un ipogonadismo ipogonadotropo che migliora dopo terapia sostitutiva con leptina (32). Queste mutazioni sono estremamente rare, ma devono essere considerate in pazienti con obesità severa di precoce insorgenza e iperfagia, visto l'esistenza di un trattamento efficace.

La somministrazione di leptina e sostanze con azione sensibilizzante alla leptina è stata tentata in alcuni studi allo scopo di valutarne gli effetti benefici sulla leptino-resistenza, presente comunemente nell'obesità. Di recente, infine, la somministrazione di leptina è stata valutata anche come potenziale trattamento per il mantenimento del peso: è stato infatti ipotizzato che ridotti livelli di leptina dovuti alla perdita di peso portino all'attivazione di meccanismi neuroendocrini che inducano di nuovo all'aumento di peso, tra cui un aumento dell'introito calorico attraverso un incremento del senso di fame e una riduzione del dispendio energetico attraverso una riduzione della produzione di ormoni tiroidei (33). Una supplementazione quindi con leptina potrebbe prevenire queste modificazioni neuroendocrine e ostacolare il recupero del peso perduto e la cosiddetta sindrome dello "yo-yo".

Adiponectina

L'adiponectina, identificata a metà degli anni '90 da gruppi differenti di ricercatori, è una proteina di 30 kDa prodotta quasi esclusivamente dall'adipocita bianco, prevalentemente dai depositi viscerali, abbondantemente secreta nel circolo ematico, dove é presente in elevate concentrazioni (5-10 µg/mL) (34, 35).

Da un punto di vista strutturale, l'adiponectina appartiene alla famiglia delle proteine del collagene e presenta omologie con il collagene di tipo VII, X e alcuni fattori del complemento (34, 35). Una volta sintetizzata, l'adiponectina va incontro a idrossilazione e glicosilazione, modificazioni post-traduzionali necessarie per la sua bioattività. L'adiponectina risulta costituita da tre domini: un dominio globulare carbossi-terminale (gAcrp30), una sequenza segnale ammino-terminale e un dominio collageno-simile (34, 35).

Sono state identificate differenti isoforme di adiponectina: la proteina intera, "full-length", formata dal dominio globulare e da quello collageno-simile, e l'adiponectina globulare, un frammento proteolitico dell'adipochina intera (34, 35). La forma globulare monomerica è identificabile solo nell'adipocita, mentre nel torrente ematico tale porzione può formare unicamente trimeri in assenza del dominio collagene, ma non strutture a massa molecolare maggiore. L'adiponectina "full-length" circola invece sotto forma di trimeri [("low molecular weight" (LMW)] o di esameri e complessi ad elevata massa molecolare [("high molecular weight" (HMW) di 12-18 multimeri)] (34-36).

Le differenti isoforme dell'adiponectina sono responsabili dei diversi efffetti biologici di questa adipochina: gran parte degli effetti insulino-sensibilizzanti sembrano legati alle forme ad elevata massa molecolare, mentre gli effetti centrali dell'adiponectina sono stati attribuiti ai trimeri e esameri (37). La distribuzione delle diverse isoforme di adiponectina e il loro ingresso nel torrente circolatorio sono regolati principalmente a livello della secrezione da parte dell'adipocita; alcune molecole del reticolo endoplasmatico, tra cui una proteina di 44 kDa e l'ossidoreduttasi 1-Lα, giocano un ruolo importante nella regolazione della secrezione di questa adipochina (37).

Sono stati identificati due sottotipi di recettori per l'adiponectina: AdipoR1, espresso in tutto l'organismo e prevalentemente nel muscolo scheletrico, e AdipoR2, con localizzazione principale nel fegato (38, 39). AdipoR1 lega principalmente la forma globulare, mentre AdipoR2 la forma "full-length" (38, 39). All'attivazione del recettore segue la fosforilazione di chinasi-AMP e una complessa trasduzione del segnale solo in parte nota, che comporta anche una modulazione del fattore di trascrizione NF-kB (38).

L'azione biologica dell'ormone dipende quindi non solo dalle concentrazioni circolanti delle diverse isoforme, ma anche dalla diversa espressione tissutale di tali recettori, per cui è ipotizzabile che diverse forme proteiche di adiponectina esercitino effetti differenti a livello tissutale (36). L'adiponectina presenta un'ampia gamma di attività biologiche, esercitando principalmente una funzione insulino-sensibilizzante, anti-aterogena e anti-infiammatoria (34, 35). Numerosi studi dimostrano che tale adipochina induce a livello del muscolo scheletrico un'aumentata ossidazione degli acidi grassi liberi, con riduzione del contenuto di trigliceridi del muscolo (40) e inoltre, riduce il flusso di acidi grassi liberi al fegato inibendo la gluconeogenesi epatica (41).

Le concentrazioni circolanti di adiponectina risultano inversamente correlate a numerosi fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, come ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e ridotti livelli di colesterolo HDL (42, 43). E' stato dimostrato come le concentrazioni di tale adipochina siano significativamente ridotte in coronaropatici rispetto a soggetti di controllo sani (44). Alti livelli circolanti di adiponectina si associano ad un rischio ridotto di infarto miocardico in uomini (45) e ad un rischio moderatamente ridotto di patologia coronarica in soggetti maschi diabetici (46).

Ouchi et al. (44) hanno dimostrato che l'adiponectina é in grado di ridurre l'espressione di molecole di adesione sulla superficie di cellule endoteliali aortiche umane. L'adiponectina si concentra all'interno dell'intima di vasi con lesioni indotte da catetere e inibisce la proliferazione di cellule muscolari lisce della parete vascolare, confermando un ruolo anti-aterogenico e anti-infiammatorio per questa adipochina (2, 47). Alcuni studi hanno inoltre evidenziato che l'adiponectina è in grado di inibire l'apoptosi di cellule miocardiche e fibroblasti sottoposti a stress ipossico (48).

Studi più recenti hanno dimostrato che la forma ad alta massa molecolare (HMW) è inversamente associata al rischio di diabete, indipendentemente dalle concentrazioni di adiponectina totale, e che solo la forma HMW è responsabile delle associazioni con la sindrome metabolica (49). La forma HMW sarebbe quindi la più attiva nel controllo dell'omeostasi glucidica e della funzione endoteliale (50); inoltre, non tanto la quantità assoluta delle due forme, LMW e HMW, ma il loro rapporto reciproco sembrerebbe il miglior indicatore del grado di insulino-sensibilità sistemico (50).

Regolazione delle concentrazioni ematiche di adiponectina

Numerosi studi epidemiologici hanno confermato l'esistenza di una relazione negativa tra concentrazioni di adiponectina e indici di adiposità. L'aumento del grasso corporeo si associa infatti a riduzione delle concentrazioni ematiche di adiponectina (34, 35). Alcuni studi pongono in relazione tale riduzione con l'aumento di alcune citochine proinfiammatorie, quali TNF-α e IL-6. Diversamente dalla leptina, quindi, l'adiponectina si riduce nell'obesità e viceversa aumenta in seguito a perdita di peso (51). Similmente alla leptina anche il sesso è in grado di influenzare i livelli di adiponectina, con valori significativamente più elevati nelle donne rispetto agli uomini (34, 35).

I meccanismi che controllano la produzione di adiponectina dal tessuto adiposo sono solo in parte noti. L'unico ormone che finora è stato implicato nel controllo della sintesi dell'adiponectina è l'insulina. In cultura, l'insulina è in grado di sopprimere l'espressione del gene e di ridurre i livelli di mRNA dell'adiponectina (52). Durante esperimenti di "clamp" iperinsulinemico-euglicemico le concentrazioni di adiponectina risultavano marcatamente soppresse (53). Anche il TNF-α determina riduzione dell'espressione del gene dell'adiponectina e del suo mRNA in culture di adipociti. Altri fattori in grado di inibire la produzione e secrezione di tale adipochina sono gli agonisti β-adrenergici, gli attivatori dell'adenilatociclasi e i glucocorticoidi. Anche il testosterone è in grado di ridurre i livelli di adiponectina in culture di adipociti maturi; ciò ha indotto alcuni Autori ad ipotizzare che una condizione di ipoadiponectinemia, indotta dagli androgeni, potrebbe essere alla base del maggiore rischio di insulino-resistenza e aterosclerosi in soggetti di sesso maschile.

Adiponectina e metabolismo glucidico

A differenza di leptina e di altre adipocitochine, le concentrazioni di adiponectina, sono inversamente proporzionali al grado di adiposità, sia in soggetti sani che diabetici (34, 35). Le concentrazioni di adiponectina risultano inoltre ridotte in alcune condizioni di insulino-resistenza, come ad esempio nell'obesità e nel diabete di tipo 2, e sono negativamente correlate a insulino-resistenza in pazienti con normale o alterata tolleranza glucidica (35, 54-56). E' stato anche dimostrato come ridotte concentrazioni circolanti di adiponectina comportino un maggior rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 (42, 57). Ridotte concentrazioni di adiponectina si associano infatti ad una riduzione dell'utilizzazione periferica del glucosio e dell'ossidazione muscolare degli acidi grassi, oltre ad un incremento della captazione epatica di acidi grassi e della gluconeogenesi (34, 35). Le concentrazioni di adiponectina aumentano quando migliora la sensibilità insulinica, come si verifica dopo perdita di peso o con trattamento con farmaci insulino-sensibilizzanti, come i tiazolidinedioni (34, 35). L'adiponectina presenta quindi un'azione opposta per quanto riguarda la modulazione dell'insulino-sensibilita' rispetto al TNF-α. Il TNF-α inoltre è uno dei più potenti inibitori della secrezione di adiponectina ed entrambe queste adipocitochine vengono regolate in senso opposto dagli agonisti del "peroxisome proliferator-activated receptor γ" (PPAR-γ), quali i tiazolidinedioni, che determinano rispettivamente inibizione della produzione di TNF-α e incremento delle concentrazioni circolanti di adiponectina, con globale miglioramento del profilo di tolleranza glucidica (34, 35).

Recentemente, in aggiunta alle sue azioni periferiche nella regolazione dell'omeostasi glucidica, è stata ipotizzata anche per l'adiponectina una azione a livello centrale (58). Nel liquido cerebrospinale sono stati identificati trimeri ed esameri, in contrasto con la forma predominante nel siero rappresentata da adiponectina HMW (59). E' stato ipotizzato che l'adiponectina possa incrementare l'introito di cibo attraverso un aumento dell'attività della proteinchinasi AMP-attivata ipotalamica in condizioni di digiuno (60).

Resistina

La resistina è un peptide di 12 kDa, identificato per la prima volta nel tessuto adiposo di topo in studi di espressione genica dopo trattamento con tiazolidinedioni (61). L'espressione del gene della resistina aumenta nel corso dei processi di adipogenesi, insieme al PPAR-γ (62).

La resistina viene prodotta sotto forma di una molecola precursore ricca di residui di cisteina, con un peptide segnale ammino-terminale di 16 residui. Nel circolo la resistina è presente prevalentemente come esamero, derivante dal legame mediante ponti disulfurici tra peptidi ammino-terminali. E' stato dimostrato che la resistina è prodotta non solo dall'adipocita ma anche da macrofagi e alcuni studi sembrano indicare che la maggior parte della resistina prodotta dal tessuto adiposo sia proprio di derivazione macrofagica (63).

I primi studi condotti nel topo suggerivano un possibile ruolo di questa adipocitochina nella patogenesi dell'insulino-resistenza (61). Le concentrazioni di resistina infatti erano ridotte dopo trattamento con tiazolidinedioni e viceversa risultavano aumentate in topi insulino-resistenti. Nei topi, l'iperespressione di resistina determina iperglicemia da aumentata produzione epatica di glucosio; viceversa, una riduzione nella produzione di resistina si associa a un incremento della sensibilità epatica all'insulina. Inoltre, il trattamento con anticorpi anti-resistina migliorava la insulino-sensibilità e il trasporto di glucosio nell'adipocita di topo (61). Nell'uomo, tuttavia, i dati sinora pubblicati sono contrastanti, con alcuni studi a favore di una relazione tra elevate concentrazioni circolanti di resistina e obesità e altri da cui non emerge alcuna associazione tra obesità e questa adipocitochina (64-66). In un recente studio, l'associazione tra resistina e insulino-resistenza risultava notevolmente ridotta dopo aggiustamento per i livelli circolanti di adiponectina e si annullava dopo aggiustamento per i valori di BMI (67). La resistina sembra quindi giocare un ruolo nella patogenesi dell'insulino-resistenza, anche se quantitativamente meno rilevante di altre adipocitochine prodotte dall'adipocita.

Recenti studi sembrano suggerire l'esistenza di una relazione tra resistina e ipertensione. Le concentrazioni sieriche di resistina sono risultate correlate positivamente ai valori di pressione arteriosa media in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (68). I meccanismi ipotizzati alla base di tale relazione sono molteplici: la resistina sembra possedere proprietà vasocostrittrici e regola inoltre la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale (69). Tuttavia, ulteriori studi sembrano necessari per chiarire l'esatto ruolo di questa adipocitochina nei complessi meccanismi di regolazione della pressione arteriosa.

Il sistema proinfiammatorio

TNF-α

Il TNF-α è una citochina prodotta dagli adipociti e dalle cellule macrofagiche del sistema stromo-vascolare, che recentemente ha ricevuto grande attenzione come fattore regolatore chiave della massa adiposa (70). E' stato dimostrato che regola alcuni passaggi chiave dell'adipogenesi e dell'apoptosi degli adipociti attraverso un meccanismo di tipo autocrino e paracrino (70). Inoltre, il TNF-α è stato implicato nella patogenesi dell'insulino-resistenza, in quanto topi privi di TNF-α o del suo recettore sono resistenti allo sviluppo di insulino-resistenza legata all'obesità (71).

Numerosi studi sembrano complessivamente indicare per il TNF-α un ruolo importante nel controllo del metabolismo lipidico con una azione volta alla riduzione dell'accumulo di lipidi nel tessuto adiposo e al decremento del pool di trigliceridi (70). E' stato

dimostrato, infatti, come il TNF-α sia in grado di inibire l'attività della lipoproteinlipasi, attraverso una down-regulazione dell'espressione del gene stesso. Inoltre, il TNF-α riduce la sintesi e l'ingresso degli acidi grassi liberi nell'adipocita. Alcuni studi sembrano addirittura indicare una azione del TNF-α nel determinare una riduzione dell'espressione di alcuni enzimi, come l'acetil-CoA carbossilasi, coinvolti nella lipogenesi. Infine, il TNF-α sembra in grado di promuovere la lipolisi, anche se non è ancora stato chiarito con quale meccanismo.

Il ruolo del TNF-α nell'obesità non sembra tuttavia ancora del tutto chiarito (70). Solo in alcuni studi le concentrazioni di TNF-α circolanti sono risultate associate al BMI e si riducevano con la perdita di peso; analogamente altri studi hanno descritto un'associazione tra mRNA del TNF-α e quantità di massa grassa totale (72). Nel topo, ma non nell'uomo, tentativi di neutralizzare il TNF-α si sono rivelati efficaci nel migliorare l'insulino-sensibilità. Dati derivanti dall'animale e dall'uomo sembrano comunque concordi nell'indicare che l'espressione di TNF-α aumenti solo nelle forme più gravi di obesità.

Il TNF-α è coinvolto nella genesi della insulino-resistenza correlata all'obesità (73, 74). Sebbene le concentrazioni di TNF-α nel sistema circolatorio siano relativamente basse rispetto alle concentrazioni che esso ha nei tessuti che lo producono, le concentrazioni plasmatiche di TNF-α sono positivamente correlate con la massa adiposa e con il grado di insulino-resistenza. Sia *in vitro* che *in vivo* l'esposizione cronica al TNF-α è in grado di indurre insulino-resistenza. Il TNF-α stimola la lipasi ormono-sensibile tessutale, incrementando la lipolisi e di conseguenza i livelli di acidi grassi circolanti (70). A livello muscolare, inoltre, il TNF-α interferisce con il segnale insulinico, attraverso forsforilazione del recettore insulinico stesso, e determina down-regolazione del trasportatore GLUT-4 per il glucosio (73, 74).

Tra le adipocitochine dotate di azione pro-infiammatoria, la cui produzione risulta aumentata nell'obesità, un ruolo di rilievo anche nella patogenesi della disfunzione endoteliale e dell'aterosclerosi è stato attribuito anche al TNF-α (43). In particolare, il TNF-α attiverebbe il fattore di trascrizione NF-kB che a sua volta determinerebbe una complessa serie di alterazioni proinfiammatorie a carico della parete arteriosa, tra cui l'aumento dell'espressione di molecole di adesione endoteliali e l'aumentata espressione macrofagica di iNOS, interleuchine e superossido dismutasi (43).

Interleuchina 6

L'IL-6 è un'altra citochina che come il TNF-α risulta iperespressa nel tessuto adiposo in condizioni di obesità e insulino-resistenza e viceversa si riduce con il calo di peso (75, 76). Nel contesto del tessuto adiposo, IL-6 è espressa dagli adipociti e dalla matrice vasculo-stromale del tessuto adiposo; è prodotta prevalentemente nel tessuto adiposo viscerale rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo (9). In circolo, un terzo della concentrazione di IL-6 è prodotta dal tessuto adiposo.

IL-6 è una molecola con azione principalmente endocrina, viene secreta dai depositi viscerali nel sistema portale ed è in grado, a livello epatico, di alterare il segnale insulinico, stimolare la secrezione epatica di trigliceridi e la gluconeogenesi con iperinsulinemia compensatoria (73, 77). Tuttavia, il ruolo dell'IL-6 nelle alterazioni metaboliche legate all'obesità non è ancora del tutto chiaro. L'espressione di IL-6 e le sue concentrazioni circolanti sono positivamente correlate con la massa adiposa e con la tolleranza glucidica e l'insulino-resistenza misurata con "clamp" (75). Le concentrazioni plasmatiche di IL-6 sono inoltre predittrici dello svilluppo di diabete di tipo 2 e anche di patologia cardiovascolare (73).

Vi sono evidenze di un ruolo dell'IL-6 nella regolazione dell'omeostasi energetica: si è infatti osservato che la concentrazione di IL-6 a livello del sistema nervoso centrale è negativamente correlata con la massa adiposa, suggerendo un ruolo importante di questa citochina nel ricambio energetico. Infine, l'IL-6 è in grado di aumentare la secrezione di altre interleuchine proinfiammatorie (interleuchina 1 e TNF-α), il cui ruolo nell'aterogenesi è riconosciuto, oltre che stimolare la produzione epatica di proteina C reattiva (43).

Fattori chemioattraenti o chemioinibenti la migrazione macrografica

Come già accennatio in precedenza, l'infiltrazione macrofagica del tessuto adiposo rappresenta un fenomeno importante nei processi infiammatori legati all'obesità (78). Gli adipociti e le cellule dello stroma vascolare sono in grado di secernere diversi tipi di proteine chemoattraenti tra cui MCP-1 ("macrophages and monocyte chemoattractant protein") e MIF ("macrophages inibitor factor") (79, 80). MCP-1, conosciuto anche come "chemokine (C-C motif) ligand 2" (CCL-2), ha un importante ruolo nel reclutamento dei macrofagi dal torrente circolatorio. L'obesità è associata ad aumentate concentrazioni circolanti di MCP-1 e a una sua aumentata espressione anche a livello del tessuto adiposo stesso (81). Topi con delezione del recettore per MCP-1 presentano una ridotta infiltrazione macrofagica nel tessuto adiposo e un miglior profilo metabolico (11). Se la funzione dell'MCP-1 è quella di richiamare i monociti nel luogo dell'infiammazione e di trasformarli in macrofagi, il MIF ha il ruolo di controbilanciare tale effetto. Queste osservazioni suggeriscono che queste due citochine possano avere un ruolo di tipo endocrino e che possano essere coinvolte nello sviluppo della arteriosclerosi.

MCP-1 ha inoltre effetti di tipo endocrino: è in grado di ridurre la captazione del glucosio stimolata dall'insulina, suggerendo che esso possa contribuire alla insulino-resistenza a livello del tessuto adiposo. Si è visto anche che MCP-1 inibisce la crescita degli adipociti e la loro differenziazione.

Inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1)

Molte proteine del sistema emostatico e fibrinolitico sono secrete dagli adipociti, tra queste il PAI-1 (82). Il PAI-1 fa parte di una famiglia di inibitori delle proteasi ed è il principale inibitore della fibrinolisi. Inoltre, esso risulta coinvolto in un'ampia varietà di processi biologici, tra i quali l'angiogenesi e la stessa aterogenesi. Il PAI-1 è espresso e secreto nel tessuto adiposo, verosimilmente sia negli adipociti che nelle cellule vasculo-stromali, soprattutto nel tessuto adiposo viscerale rispetto al sottocutaneo (9).

Le concentrazioni plasmatiche di PAI-1 risultano elevate nell'obesità e in condizioni di insulino-resistenza e sono positivamente correlate con il quadro della sindrome metabolica; esse inoltre risultano predittrici di sviluppo di diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare (82, 83).

Le concentrazioni plasmatiche di PAI-1 sono strettamente associate al grado di accumulo del tessuto adiposo viscerale, in maniera indipendente da altri variabil, quali insulino-resistenza, massa adiposa totale o età (83).

Si è osservato che il calo di peso e il miglioramento della sensibilità insulinica dopo trattamento con metformina o tiazolidinedioni si associano a significativa riduzione delle concentrazioni circolanti di PAI-1. E' stato inoltre ipotizzato che il TNF-α contribuisca all'aumentata espressione del PAI-1 sia nell'obesità che nell'insulino-resistenza. In definitiva, il PAI-1 può contribuire allo sviluppo dell'obesità viscerale o, almeno, è ad essa strettamente correlato, così come all'insulino-resistenza, e può essere considerato un fattore di legame tra obesità e malattia cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.
2. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc Nutr Soc 2001;60:329-39.
3. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E8227-47.
4. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2548-56.
5. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. Obes Rev 2005;6:13-21.
6. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. Integrative physiology of human adipose tissue. Int J Obes 2003;27:875-88.
7. Cinti S. Morphology of the inflammatory state of the adipose organ in obse mice and humans. Obesity and Metabolism 2006;2:95-103.
8. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. Biochem Soc Trans 2001;29:72-5.
9. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology 2004;145:2273-82.
10. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. Biochem Biophys Res Commun 2006;341:507-14.
11. Weisberg S, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1796-808.
12. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Invest 2004;114:1752-61.
13. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res 2005;46:2347-55.
14. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. FEBS Lett 2008;582:97-105.
15. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 2000;143:293-311.
16. Margetic S, Gazzola C, Pegg GC, et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J Obes 2002;26:1407-33.
17. Zabeau L, Lavens D, Peelman F, et al. The ins and outs of leptin receptor activation. FEBS Letters 2003;546:45-50.
18. Myers MG. Leptin receptor signalling and the regulation of mammalian physiology. Recent Prog Horm Res 2004;59:287-304.
19. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. J Clin Invest 1996;98:1277-82.
20. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, et al. Ultradian oscillations of leptin secretions in humans. Biochem Biophys Res Commun 1996;228:733-8.
21. Scarpace PJ, Tumer N. Peripheral and hypotalamic leptin resistance withage-related obesity. Physiology and Behaviour 2001;74:721-7.
22. Zoico E, Di Francesco V, Mazzali G, et al. Adipocytokines, fat distribution and insulin resistance in elderly men and women. J Geront A Biol Sci Med Sci 2004;59:M935-9.
23. Fried SK, Ricci Mr, Colleen D, et al. Regulation of leptin production in humans. J Nutr 2000;130:3127S-31S.
24. Wadden TA, Considine RV, Foster GD, et al. Short- and long-term changes in serum leptin dieting obese women: effects of calorie restriction and weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:214-8.
25. Chu NF, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. Int J Obes 2001;25:106-14.
26. Hulver MW, Houmard JA. Plasma leptin and exercise. Recent findings. Sports Med 2003;33:473-82.
27. Roth MJ, Baer D, Albert PS, et al. Relationship between serum leptin levels and alcohol consumption in a controlled feeding and alcohol ingestion study. J Natl Cancer Inst 2003;95:1722-5.
28. Frühbech G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. Diabetologia 2000;43:3-12.
29. Al-Daghri N, Bartlett WA, Jones AF, et al. Role of leptin in glucose metabolism in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2002;4:147-55.
30. Abbasi AA, Mattson DE, Duthie EH, et al. Predictors of lean body mass and total adipose mass in community-dwelling elderly men and women. Am J Med Sci 1998;315:188-93.

31. Baumgartner RN, Koehler KM, Romero L, et al. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. Am J Clin Nutr 1996;64:552-8.
32. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 1999;341:879-84.
33. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight loss. J Clin Invest 2005;115:3579-86.
34. Dietz JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol 2003;148:293-300.
35. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? J Mol Med 2002;80:696-702.
36. Manju C, Susan A, Theodore C, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003;8:2442-8.
37. Wang Y, Lam KS, Yau MH, et al. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. Biochem J 2008;409:623-33.
38. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003;423:762-9.
39. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubotya N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006;116:1784-92.
40. 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.
41. Combs TP, Berg AH, Obici S, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. J Clin Invest 2001;108:1875-81.
42. Chandran M, Ciaraldi T, Phillips SA, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003;26:2442-8.
43. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. Endocrinology 2003;144:2195-200.
44. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectina. Circulation 1999;100:2473-6.
45. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004;291:1730-7.
46. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, et al. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes 2005;54:534-9.
47. Frayn Kn, Karpe F, Fielding BA, et al. Integrative physiology of human adipose tissue. Int J Obes 2003;27:875-88.
48. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia–reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. Nat Med 2005;11:1096-103.
49. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, et al. Total and high molecular weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. Ann Intern Med 2008;149:307-16.
50. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. J Int Med 2005;257:167-75.
51. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev 2005;26:439-51.
52. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2002;290:1084-9.
53. Lihn AS, Østergård T, Nyholm B, et al. 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.
54. 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.
55. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. Diabetes Care 2003;26:2383-8.
56. Spranger J, Kroke A, Mohling M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003;361:226-8.
57. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. Diabetes Care 2003;26:2015-20.
58. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. FEBS Lett 2008;582:74-80.
59. Kusminski CM, McTernan PG, Schraw T, et al. Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. Diabetologia 2007;50:634-42.
60. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metab 2007;6:55-68.
61. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409:307-12.
62. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue specific resistin like molecules. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:502-6.
63. Curat CA, Wegner V, Sengenes C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. Diabetologia 2006;49:744-7.
64. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5452-5.
65. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1844-8.
66. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin resistant, and diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4848-56.
67. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, et al. Associations of adiponectin, resistin and tumor necrosis factor alpha with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3165-72.
68. Takata Y, Osawa H, Kurata M, et al. Hyperresistinemia is associated with coexistance of hypertension and type 2 diabetes. Hypertension 2008;51:534-9.
69. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, et al. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. Circulation 2004;110:3335-40.
70. Warne JP. Tumour necrosis factor α: a key regulator of adipose tissue mass. J Endocrinol 2003;177:351-5.
71. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-α function. Nature 1997;389:610-4.

72. Kern PA, Saghizadeh M, Ong MJ, et al. 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.
73. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. Int J Obes 2000;24:S23-7.
74. Qi C, Pekala PH. Tumor necrosis factor-α induced insulin resistance in adipocytes. Proc Soc Exp Biol Med 2000;233:128-35.
75. Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E745-51.
76. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3338-42.
77. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adypocytokines and insulin resistance. Diabetologia 2003;46:1594-603.
78. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1785-8.
79. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. Int J Obes 2005;29:146-50.
80. Skurk T, Herder C, Kraft I, et al. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. Endocrinology 2005;146:1006-11.
81. Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. Diabetes 2005;54:2305-13.
82. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int J Obes 2004;28:1357-64.
83. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. Obes Rev 2002;3:85-101.