

Received: 2014.08.02
Accepted: 2015.03.18
Published: 2015.07.14

Nowe adipokiny o potencjalnym znaczeniu w patogenezie otyłości i zaburzeń metabolicznych

Novel adipokines: their potential role in the pathogenesis of obesity and metabolic disorders

Emilia Korek, Hanna Krauss

Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Od czasu identyfikacji w 1994 r. leptyny, hormonu wytwarzanego przez adipocyty, tkanka tłuszczowa stała się obiektem wnikliwych badań, które przyczyniły się do odkrycia, że komórki tkanki tłuszczowej są zdolne do syntezy i wydzielania biologicznie czynnych substancji, zwanych adipokinami. Zaliczane do adipokin liczne cytokiny, enzymy i hormony peptydowe spełniają wielokierunkowe funkcje biologiczne, w tym m.in. uczestniczą w regulacji łaknienia, utrzymywaniu homeostazy energetycznej, metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, regulacji hemostazy naczyniowej, ciśnienia tętniczego, procesów zapalnych i immunologicznych. U pacjentów otyłych koordynacja tych procesów ulega rozregulowaniu, a profil wydzielania adipokin specyficznym zmianom, predysponując do rozwoju m.in. oporności na insulinę, nadciśnienia i stanu zapalnego. W związku z tym adipokiny są przedmiotem ciągłych badań, a rodzina tych substancji stale powiększa się o nowo odkryte związki. W pracy przedstawiono stan wiedzy na temat białka wiążącego retinol 4 (RBP4), czynnika tkanki tłuszczowej indukowanego głodem/białka podobnego do angiopoetyny 4 (FIAF/ANGPTL4), czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21), dipeptydylopeptydazy IV (DPP4) oraz iryzyny, czyli nowych adipokin, które potencjalnie mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością. Wiedza na temat funkcji nowo odkrytych adipokin jest niezwykle ważna w ich przyszłych zastosowaniach terapeutycznych w zespole metabolicznym.

Słowa kluczowe: adipokiny • otyłość • zaburzenia metaboliczne

Summary

Since identification in 1994 of leptin, a hormone produced by adipocytes, adipose tissue has become the subject of intensive research. These studies contributed to the discovery that adipocytes have the ability to synthesize and secrete biologically active substances called „adipokines”. Adipokines include a variety of cytokines, peptide hormones and enzymes that play a role in a wide variety of biological functions. For example, they are involved in the regulation of appetite, energy homeostasis, vascular hemostasis, blood pressure, inflammatory and immune processes and play a role in the metabolism of carbohydrates and fats. In obese patients, the secretion of adipokines is frequently abnormal. These changes may predispose to the development of insulin resistance, hypertension and inflammation. Therefore, adipokines are the subject of ongoing clinical trials. The family of adipokines is increasing by the newly discovered peptides. This paper presents the current state of knowledge about retinol binding protein 4 (RBP-4), fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 (FIAF/ANGPTL4), fibroblast growth factor-21 (FGF21), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), irisin and their potential role in the pathogenesis of metabolic disorders associated with obesity. The knowledge of the role of newly discovered adipokines may help in the treatment of metabolic syndrome.

Keywords: adipokines • obesity • metabolic disorders

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1161415>

Word count: 4895
Tables: 1
Figures: –
References: 83

Adres autorki: mgr Emilia Korek, Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań; e-mail: emiliakorek@interia.pl

Wykaz skrótów: **ANGPTL4** – białko angiopoetynopodobne 4 (angiopoietin-like protein 4), **BAT** – brunatna tkanka tłuszczowa (brown adipose tissue), **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index), **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **DPP-4** – dipeptydylopeptydaza IV (dipeptidyl peptidase-4), **FFA** – wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acids), **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor), **FIAF** – czynnik tkanki tłuszczowej/czynnik adipocytarny indukowany głodem (fasting-induced adipose factor), **GIP** – żołądkowy peptyd hamujący (gastric inhibitory polypeptide), **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide 1), **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high density lipoproteins), **HFARP** – białko związane z fibrynogenem wątrobowym/angiopoetyną (hepatic fibrinogen/angiopoietin-related protein), **HOMA-IR** – homeostatyczny model oceny insulinooporności (homeostasis model assessment for insulin resistance), **IL-6** – interleukina 6 (interleukin-6), **LDL** – lipoproteiny o małej gęstości (low density lipoproteins), **LPL** – lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase), **NAFLD** – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (nonalcoholic fatty liver disease), **NF-κB** – transkrypcyjny czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB), **OGTT** – doustny test obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test), **PGAR** – białko związane z angiopoetyną PPARy (PPARy angiopoietin-related protein), **PGC1α** – koaktywator 1 α receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α), **PPAR** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferator-activated receptors), **RBP-4** – białko wiążące retinol 4 (retinol binding protein 4), **TG** – triglicerydy (triglycerides), **TNF-α** – czynnik martwicy guza α (tumor necrosis factor α), **TTR** – transtyretyna (transthyretin), **UCP1** – termogenina (uncouple protein 1), **VDL** – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low density lipoproteins), **WAT** – biała tkanka tłuszczowa (white adipose tissue), **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization), **WHR** – wskaźnik talia biodra (waist/hip ratio).

WPROWADZENIE

Zjawisko występowania nadmiernej masy ciała jest problemem już nie tylko medycznym, ale także kulturowym, socjalnym i ekonomicznym. Jak wynika z raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) obecnie 65% światowej populacji żyje w krajach, gdzie nadwaga i otyłość zabija więcej osób niż niedowaga i dotyczy to wszystkich krajów o wysokim i większości krajów o średnim dochodzie [77]. Szacuje się, że kontynuacja obecnego trendu spowoduje, że częstość występowania nadwagi i otyłości wśród populacji dorosłych wzrośnie z 33% (1,3 mld ludzi) w 2005 r. i wyniesie maksymalnie 57,8% (3,3 miliarda ludzi) do 2030 r. [69]. Nie dziwi więc, że leczenie otyłości stało się jednym z podstawowych celów w programach ochrony zdrowia publicznego. Dotychczasowe badania wykazały, że następstwem zaburzeń homeostazy energetycznej organizmu i zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej jest wzrost ryzyka wystąpienia wielu powikłań metabolicznych (nieprawidłowa gospodarka węglowodanowa, dyslipoproteinemia, hiperurykemia), stanowiących podłoże rozwoju przewlekłych schorzeń, takich jak insulinoopor-

ność, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca czy dna moczanowa. Otyłość centralna (wisceralna, brzuszna) uznawana jest za główny element tzw. zespołu metabolicznego, określanego jako współwystępowanie powiązanych ze sobą czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, sprzyjających rozwojowi chorób serca i naczyń o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2 [51]. Niestety mechanizmy patofizjologiczne łączące nadmiar białej tkanki tłuszczowej z tymi zaburzeniami nie są w pełni zrozumiałe, podobnie jak niepełna jest wiedza o możliwych powikłaniach tego zespołu. Tkanka tłuszczowa stała się w ostatnich latach przedmiotem szczególnie intensywnych badań, które doprowadziły do stwierdzenia, że jest nie tylko „magazynem energetycznym”, ale również aktywnym narządem endokrynnym. Główną rolę w tym odkryciu odegrało zidentyfikowanie wytwarzanych przez adipocyty licznych związków o właściwościach hormonalnych, które określono mianem adipokin. Różnorodność adipokin, zarówno pod względem budowy strukturalnej, jak i pełnionych funkcji, jest znaczna. Do najczęściej opisywanych i stosunkowo dobrze poznanych należą m.in. leptyna, adiponektyna, wisfatyna i rezystyna [18,32,71]. Wciąż jednak



trwają badania, których celem jest identyfikacja nowych adipokin, które mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju chorób związanych z otyłością. Celem pracy jest charakterystyka opisanych niedawno adipokin, tj. białka wiążącego retinol 4 (RBP-4), czynnika tkanki tłuszczowej indukowanego głodem/białka podobnego do angiopoetyny 4 (FIAF/ANGPTL4), czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21), dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4) oraz iryzyny, potencjalnie związanych z kontrolą łaknienia i regulacją metabolizmu energetycznego, mogących odgrywać również ważną rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością.

TKANKA TŁUSZCZOWA JAKO AKTYWNY NARZĄD ENDOKRYNNY

Tkanka tłuszczowa to heterogenna pod względem morfologii i funkcji wyspecjalizowana tkanka łączna. Znane są dwa główne rodzaje tkanki tłuszczowej, tj. brunatna tkanka tłuszczowa, zwana również brązową (BAT, brown adipose tissue) oraz biała tkanka tłuszczowa, zwana również żółtą (WAT, white adipose tissue). WAT i BAT pełnią przeciwstawne funkcje fizjologiczne. Tradycyjna rola przypisywana białej tkance tłuszczowej to magazynowanie energii w postaci triacylogliceroli w sytuacji dodatniego bilansu energetycznego oraz uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych w okresach głodu, co wskazuje, że tkanka ta stanowi najważniejszy układ buforowy dla bilansu energetycznego. Adipocyty brunatnej tkanki tłuszczowej to termogenne komórki, w których na wewnętrznej błonie licznych dużych mitochondriów dochodzi do ekspresji białka rozprzegającego – termogeniny (UCP1, uncouple protein 1), niezbędnego elementu wytwarzania ciepła w procesie termogenezy bezdrżeniowej [3,54]. Przez lata rola BAT u osób dorosłych uznawana była za nieistotną. Podkreślano, że w miarę dojrzewania organizmu komórki brunatnej tkanki tłuszczowej ulegają konwersji do adipocytów jednopęcherzykowych, charakterystycznych dla tkanki tłuszczowej białej. Obecnie wiele dowodów wskazuje, że metabolicznie aktywne komórki BAT są obecne u większości dorosłych [39]. Choć uznaje się, że BAT może odgrywać rolę w syntezie niektórych hormonów, to jednak rola tej tkanki jako narządu wydzielniczego wciąż pozostaje kontrowersyjna [50]. Z punktu widzenia endokrynologicznego to biała tkanka tłuszczowa stanowi aktywny narząd wewnątrzwydzielniczy, będący źródłem licznych biologicznie czynnych substancji, zwanych adipokinami [54]. Przełomowym wydarzeniem, które odegrało główną rolę w uznaniu tkanki tłuszczowej za aktywny narząd endokrynnny, było odkrycie w 1994 r. ważnego peptydu, uczestniczącego w długoterminowej kontroli przyjmowania pokarmu, tj. leptyny [82]. W ostatnich latach lista związków zaliczanych do rodziny adipokin poszerza się o nowo odkryte peptydy. Rola endokrynologiczna białej tkanki tłuszczowej i udział adipokin w ważnych procesach fizjologicznych sugerują, że zarówno nadmiar, jak i niedobór tkanki tłuszczowej mogą się przyczyniać do niekorzystnych procesów metabolicznych [25]. U pacjentów otyłych profil wydzielania adipokin ulega specyficznym zmianom, dlatego też uważa

się, że adipokiny mogą stanowić ogniwo łączące otyłość z zaburzeniami, takimi jak insulinooporność, nadciśnienie tętnicze lub miażdżycę (tabela 1).

BIAŁKO WIĄŻĄCE RETINOL 4 (RBP-4)

Struktura

Białko wiążące retinol 4 (RBP-4, retinol binding protein 4) jest białkiem globularnym o masie cząsteczkowej 21 kDa, kodowanym przez gen umiejscowiony na chromosomie 10 [34]. Należy do rodziny białek lipokalin, których wspólną cechą jest swoista struktura. Wszystkie zawierają osiem β-łańcuchów (A-H), które zamykają się do postaci „beczułki”, mającej w środku „kieszęń” o zdolności wiązania hydrofobowych ligandów. RBP4 jest czynnikiem transportującym i chroniącym retinol. Po przyłączeniu retinolu RBP4 jest wydzielane do krążenia, gdzie tworzy kompleks z transtyretyną (TTR) i głównie w postaci kompleksu makromolekularnego krąży w osoczu [63].

Ekspresja

Badania nad ekspresją RBP sięgają lat 80 ub.w. Początkowo uważano, że ekspresja tego białka jest możliwa tylko w wątrobie. W 1986 r. Soprano i wsp. wykazali obecność niewielkiego stężenia mRNA RBP w nerkach, płucach, śledzionie, mózgu, żołądku, jelicie cienkim, trzustce i jądrach szczurów, wskazując tym samym prawdopodobne miejsca syntezy RBP [65]. W innych doniesieniach wykazano obecność znacząco wyższych stężeń mRNA RBP w nabłonku barwnikowym siatkówki oka [46] oraz w pęcherzyku żółtkowym płodów szczurzych [66]. W 1989 r. Makover i wsp. po raz pierwszy wykazali znaczne ilości mRNA RBP w tkance tłuszczowej okołonerkowej oraz w najądrzy szczurów, sugerując, iż tkanka tłuszczowa może odgrywać dynamiczną, nieznaną wcześniej, rolę w syntezie RBP oraz w wychwycie i metabolizmie retinoidów w organizmie [43]. Jednocześnie autorzy podkreślali, iż są potrzebne dalsze badania w celu ustalenia, czy ekspresją genu RBP jest zjawiskiem powszechnym w adipocytach, czy występuje w tkance tłuszczowej zmagazynowanej tylko w pewnych obszarach ciała. Wyjaśniono to dzięki późniejszym badaniom na modelach szczurzych. Tsutsumi i wsp. wykazali ekspresję mRNA RBP w adipocytach tkanki tłuszczowej pochodzącej z krezki jelita, najądrzy, pachwin, grzbietu, z tłuszczu okołonerkowego oraz brunatnej tkanki tłuszczowej [72]. W niedawnym badaniu Friebe i wsp. dotyczącym ekspresji RBP-4 podczas adipogenezy, wykazano, że wraz z postępującym różnicowaniem się ludzkich preadipocytów do adipocytów, synteza RBP-4 znacząco wzrosła [16]. Przedstawione wyniki *in vitro* sugerują, że ekspresja RBP-4 zwiększa się wraz ze wzrostem masy tkanki tłuszczowej. Istnieją badania, w których sprawdzano wpływ wielkości adipocytów na ekspresję i wydzielanie adipokin [64]. Spekulowano, czy istnieją różnice w ekspresji RBP-4 między trzewną i podskórną tkanką tłuszczową, jednak mechanizmy dotyczące

Tabela 1. Profil wybranych adipokin w warunkach fizjologicznych i w stanach otyłości (wg [36] zmodyfikowano)

Adipokina	Funkcje fizjologiczne	Wydzielanie w otyłości	Kontrowersje
HOMEOSTAZA ENERGETYCZNA			
Leptyna	Działanie korzystne: ↑ wydatku energetycznego, ↓ podaży energii	↑	Większość osób otyłych nie jest wrażliwa na endogennie wytworzoną leptynę
HOMEOSTAZA GLUKOZY			
Adiponektyna	Działanie korzystne: ↑ pobierania i utleniania glukozy, ↓ glukoneogenezy, ↑ insulinowrażliwości	↓	Zaburzona synteza i sekrecja adiponektyny może być jedną z przyczyn rozwoju insulinoporności i cukrzycy typu 2 u osób otyłych
Omentyna	Działanie korzystne: ↑ wychwyty glukozy, ↑ insulinowrażliwości	↓	Zmniejszone wydzielanie omentyny może być czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego)
Rezystyna	Działanie niekorzystne: ↑ glukoneogenezy, ↓ insulinowrażliwości	↑	Rezystyna może stanowić czynnik łączący otyłość z patogenezą cukrzycy typu 2
Waspina	Działanie korzystne: ↑ insulinowrażliwości, ↓ spożycia pokarmu (mechanizm nie do końca poznany)	↑	Waspina pełni rolę czynnika kompensacyjnego w przypadku nasilenia się powikłań metabolicznych związanych z otyłością
Wisfatyna	Działanie korzystne: ↑ wychwyty glukozy, ↑ insulinowrażliwości	↑	Podwyższone stężenie wisfatyny u osób otyłych może być spowodowane zmianami metabolicznymi, które wynikają z odpowiedzi kompensacyjnej do rozwijającej się insulinoporności
UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY			
Adiponektyna	Działanie korzystne: ↓ ekspresji niektórych śródbłonkowych molekuł adhezyjnych	↓	Hipopadiponektynemia towarzysząca otyłości nie chroni śródbłonna naczyniowego przed zmianami zapalnymi i procesami aterogennymi i jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych
Apelina	Działanie korzystne: ↑ kurczliwości serca, ↓ ciśnienia krwi	↑	Apelina może wykazywać działanie przeciwotyłociowe i przeciwcukrzycowe. Sugeruje się, że wzrost stężenia apeliny w otyłości to skutek m.in. zapalenia i stresu oksydacyjnego
ZAPALENIE			
Adiponektyna	Działanie korzystne: ↓ syntezy i działania TNF-α oraz aktywacji NF-κB	↓	W otyłości obniża się wytwarzanie adiponektyny, co sprzyja nasileniu prozapalnego działania TNF-α
Chemeryna	Działanie kontrowersyjne: ↓ wytwarzania cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6), ↑ syntezy adiponektyny ↑ chemotaksji komórek immunologicznych do obszarów zapalenia	↑	Wzrost stężenia chemeryny we krwi jest związany z charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego cechami, stąd chemeryna może służyć jako biomarker tego schorzenia
Omentyna	Działanie korzystne: ↓ aktywacji TNF-α i NF-κB	↓	W otyłości obniża się wydzielanie omentyny, co sprzyja nasileniu prozapalnego działania TNF-α
Leptyna	Działanie niekorzystne: ↑ wytwarzania cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6)	↑	

wydzielania RBP-4 w stosunku do dystrybucji tkanki tłuszczowej nie są wyjaśnione i wyniki tych prac pozostają niejednoznaczne. Część autorów wskazała, że synteza RBP-4 jest bardziej nasiloną w tkance tłuszczowej trzewnej w porównaniu do podskórnej tkanki tłuszczowej, inni autorzy przedstawili przeciwstawne wyniki [5,31]. Wyższe stężenie RBP-4 w surowicy obserwowano u mężczyzn niż u kobiet, co można tłumaczyć płciowymi

różnicami w ilości tkanki tłuszczowej oraz bezpośrednim wpływem hormonów płciowych na ekspresję i wydzielanie adipokin [57]. Uważa się jednak, że mechanizm ten nie dotyczy do RBP-4, ponieważ wykazano, iż mimo znaczących różnic w stężeniach hormonów płciowych u pacjentów w okresie dojrzewania i przed tym okresem, stężenia RBP-4 pozostają na zbliżonym poziomie [60]. Sugerowano, że różnice w stężeniu RBP-4 w zależno-



ści od płci są również związane z metabolizmem żelaza. Stężenie ferrytyny w surowicy jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet i dodatnio skorelowane ze stężeniem RBP-4. Niedobór żelaza powoduje spadek stężenia krążącego RBP-4 i zwiększa wrażliwość na insulinę [14]. Dymorfizm płciowy dotyczący stężeń krążącego RBP-4 nie został potwierdzony we wszystkich badaniach. W jednym z badań zaobserwowano wyższą ekspresję mRNA RBP4 w tkance tłuszczowej u kobiet w porównaniu z mężczyznami, jednak zjawisko to nie znalazło odzwierciedlenia w stężeniu krążącego RBP-4 w surowicy. Ponadto wykazano, że bezpośredni udział w pobudzaniu ekspresji RBP-4 w ludzkich adipocytach mogą mieć inne adipokiny. W badaniach Kos i wsp. podanie rosnących dawek rekombinowanej leptyny do trzewnej tkanki tłuszczowej ludzkich eksplantatów zwiększało ekspresję RBP-4 [33]. Potrzebne są dalsze badania, aby dokładnie określić regulację ekspresji RBP-4 u ludzi.

BADANIA NA TEMAT RBP-4 W OTYŁOŚCI I TOWARZYSZĄCYCH ZABURZENIACH METABOLICZNYCH

Białko wiążące retinol spełnia w organizmie wiele fizjologicznych funkcji. Badania ostatnich lat pozwoliły wskazać na nowe kierunki oddziaływania RBP-4 na organizm. Wcześniej białko to uważano wyłącznie za czynnik transportujący i chroniący witaminę A. Tymczasem RBP-4 zostało niedawno zidentyfikowane jako adipokina, która może stanowić ogniwo łączące otyłość i insulinooporność oraz współwystępowanie innych zaburzeń metabolicznych. Zagadnienie budzi wiele kontrowersji, a dotychczasowe badania nie dają jednoznacznych wyników. Choć w wielu pracach wykazano wyższe stężenia RBP-4 u osób otyłych [20], inni autorzy nie obserwowali związku między RBP-4 i stanem zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie [24]. Interesującym badaniem przeprowadzonym przez Lee i wsp. było określenie zależności między stężeniami RBP-4 w surowicy a dystrybucją tkanki tłuszczowej mierzonej za pomocą tomografu komputerowego [38]. Zespół Lee porównał wybrane parametry metaboliczne ze stężeniem RBP-4 wśród czterech podgrup pacjentek podzielonych w zależności od ilości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (pacjentki nieotyłe, nieotyłe ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej trzewnej, otyłe bez otyłości trzewnej i otyłe z otyłością trzewną). Autorzy wykazali, że stężenie RBP-4 w surowicy jest związane z poziomem tkanki tłuszczowej trzewnej i stężeniem cholesterolu frakcji LDL, co sugeruje, że niezależnie od masy ciała, tkanka tłuszczowa wisceralna jest predyktorem stężenia RBP-4 w surowicy i białko to może być mediatorem łączącym otyłość trzewną z insulinoopornością i zmianami miażdżycowymi naczyń. Inne wyniki otrzymali Stefan i wsp., którzy nie obserwowali podwyższonego stężenia RBP-4 u osób z otyłością i nie stwierdzili korelacji między krążącym RBP-4 a trzewną lub podskórną tkanką tłuszczową [67].

Sugestie, że wzrost stężenia RBP-4 w surowicy może być przyczyną rozwoju insulinooporności po raz pierwszy

wysunęli Yang i wsp., którzy opisać podwyższone stężenie RBP-4 w tkance tłuszczowej i w surowicy insulinoopornych otyłych myszy oraz u ludzi z otyłością i cukrzycą typu 2 [80]. Autorzy wykazali, że podanie rekombinowanego ludzkiego RBP-4 myszom wywołuje u nich oporność na insulinę, natomiast u myszy z nokautem genu RBP-4 obniża się w osoczu i następuje poprawa insulinooporności oraz tolerancji glukozy. Zagadnienie to budzi wiele kontrowersji. Niektóre badania wśród ludzi potwierdziły wyniki uzyskane w badaniach na myszach, część nie wsparła hipotezy na temat modulacji wrażliwości na insulinę przez białka zaangażowane w transport retinolu. Niepewna pozostaje kwestia, czy RBP-4 jest pochodzącym z adipocytów „sygnałem”, mogącym determinować wystąpienie powiązanej z otyłością oporności na insulinę, czy też związek RBP-4 z insulinoopornością jest wtórny do pierwotnego związku insulinooporności z otyłością [55]. Graham i wsp. wykazali, że wielkość wzrostu stężenia RBP-4 w surowicy koreluje dodatnio z opornością na insulinę, upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2 u ludzi z otyłością oraz u pacjentów nieotyłych, bez cukrzycy, z wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 2 [20]. Podkreślono, że mimo iż stężenie RBP-4 w surowicy koreluje ze wskaźnikiem masy ciała, związek RBP-4 z insulinoopornością jest niezależny od otyłości, ponieważ w badaniu u nieotyłych osób z insulinoopornością również wykazano zwiększone stężenie RBP-4 w surowicy. Autorzy podkreślili, że odkrycie zależności między stężeniem RBP-4 a insulinoopornością oraz biochemicznymi parametrami zespołu metabolicznego, może być szansą na wykorzystanie pomiaru stężenia tego białka jako skutecznej metody oceny ryzyka wystąpienia upośledzonej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia.

Chociaż RBP-4 jest wydzielane i przechowywane w tkankach wrażliwych na insulinę, tylko w nielicznych pracach badano wpływ hiperinsulinemii na stężenie RBP-4. W badaniach Grahama i wsp. stężenie insuliny na czczo w osoczu było dodatnio skorelowane ze stężeniem RBP-4 w surowicy na czczo, co może sugerować, że wzrost insuliny w osoczu będzie wywoływać uwalnianie RBP-4. Nie potwierdziły tego badania Promintzer i wsp., w których podczas testu OGTT obserwowano w badanej grupie (z nadwagą, bez cukrzycy) jedynie wzrost stężenia insuliny, natomiast stężenie RBP-4 pozostawało niezmiennione lub ulegało obniżeniu [53]. Wykazano, że zmiany stylu życia, w tym trening fizyczny, dieta i związana z nią utrata masy ciała mogą obniżyć stężenie krążącego i/lub znajdującego się w tkance tłuszczowej RBP-4 u osób dorosłych i otyłych dzieci. Ponadto redukcja stężenia RBP-4 została skorelowana z wielkością spadku stężenia czynników zapalnych, w tym CRP i IL-6 [6].

Coraz więcej dowodów wskazuje, że RBP-4 może odgrywać bardziej istotną rolę w metabolizmie lipidów niż w rozwoju insulinooporności. Większość cytowanych wcześniej badań, w których wykazano korelację między krążącym RBP-4 a insulinoopornością, wskazały również

istotny związek tego białka ze stężeniem lipidów, zwłaszcza triglicerydów, HDL-cholesterolu i LDL-cholesterolu [20,37,74]. Istnieją badania, w których obserwowano związek RBP-4 ze zwiększonym stężeniem triglicerydów i proaterogennych lipoprotein, ale nie ze wskaźnikami oporności na insulinę [23,74]. Najnowsze dane wskazują na szczególną rolę RBP-4 jako niezależnego czynnika prognostycznego chorób układu krążenia u kobiet [2,12]. RBP-4 może odgrywać pośrednią rolę w rozwoju somatycznych powikłań otyłości trzewnej, wpływając na wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka [75]. Dodatnią korelację między stężeniami RBP-4 a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano również u młodzieży [41]. Badania Rocha i wsp. dostarczyły dalszych dowodów, że RBP-4 bierze udział w różnych etapach procesu miażdżycowego: adipokina może być częściowo odpowiedzialna za podnoszenie stężenia triglicerydów, może też być zaangażowana w wytwarzanie lipoprotein HDL [57]. Podsumowując, autorzy sugerują, że krążące RBP-4 może odgrywać ważną rolę w metabolizmie lipidów w otyłości, niezależnie od oporności na insulinę. Jak wykazano, badania kliniczne u ludzi na temat zależności między stężeniem RBP-4 a otyłością i insulinoopornością oraz roli RBP-4 w patogenezie innych chorób powiązanych z otyłością nie dają jednoznacznych rezultatów. Potrzebne są dodatkowe badania, które wykażą, czy RBP-4 może posłużyć jako marker nadający się do identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego.

Innym kierunkiem badań nad RBP-4 jest możliwość praktycznego wykorzystania oceny stężenia tego białka jako nieinwazyjnego predykcyjnego biomarkera wewnątrzwątrobowej zawartości lipidów u osób otyłych. W jednym z badań obserwowano istotną korelację stężenia RBP-4 ze stopniem stłuszczenia wątroby u otyłych dzieci, co stworzyło przesłanki do potraktowania RBP-4 jako alternatywnego testu pozwalającego na diagnozowanie niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD) [58].

CZYNNIK TKANKI TŁUSZCZOWEJ INDUKOWANY GŁODZIENIEM (FIAF)

Struktura

W 2000 r. trzy niezależne grupy badawcze zidentyfikowały jednocześnie nowe białko, które było podobne do białek należących do rodziny angiopoetyn. Białko przyjęto pod różnymi nazwami, tj. o strukturze podobnej do angiopoetyny 4/białko angiopoetynopodobne 4 (ANGPTL4, angiopoietin-like protein 4), czynnik tkanki tłuszczowej/czynnik adipocytarny indukowany głodem (FIAF, fasting-induced adipose factor, w literaturze nazwa stosowana zamiennie z ANGPTL4), białko związane z angiopoetyną PPAR γ (PGAR, PPAR γ angiopoietin-related protein) oraz białko związane z fibrynogenem wątrobowym/angiopoetyną (HFARP, hepatic fibrinogen/angiopoietin-related protein) [1]. Wkrótce po odkryciu ANGPTL4, białko to zostało sklasyfikowane jako adipo-

kina, prawdopodobnie zaangażowana w metabolizm lipidów. Białka ANGPTL(1-7) są strukturalnie podobne do czynników angiogennych, ale nie wiążą się z receptorami angiopoetyn (Tie1 i Tie2), co wskazuje, że ich rola różni się od angiopoetyn. ANGPTL4/FIAF jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej ~45-65 kDa, składającą się z N-końcowego peptydu sygnałowego, po którym występuje domena CC (coiled-coil) i C-końcowa domena fibrynogenopodobna. FIAF jest kodowany przez gen umiejscowiony na chromosomie 19. Ludzkie ANGPTL4 jest białkiem składającym się z 406 aminokwasów, a mysie z 410 aminokwasów [30].

Ekspresja

Ekspresja ANGPTL4 jest stymulowana przez różne izoformy receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptors) w różnych tkankach. Agoniści zarówno PPAR γ i PPAR α mogą zwiększać ekspresję ANGPTL4 oraz podwyższać jego stężenie u ludzi i gryzoni [44]. U myszy białko ANGPTL4 ulega głównie ekspresji w brązowej i białej tkance tłuszczowej oraz w znacznie mniejszym stopniu w innych tkankach, takich jak jajniki, wątroba, serce, mięśnie szkieletowe i jelita. U ludzi największą ekspresję ANGPTL4 obserwuje się w wątrobie i tkance tłuszczowej, ale także w osoczu, łożysku, jelicie cienkim i sercu [83]. Ekspresja ANGPTL4 może być wywołana przez liczne bodźce i wyraźnie ulega zmianie pod wpływem stanu odżywienia. Badania Kersten i wsp. wykazały, że osoczowe stężenie ANGPTL4 wzrasta w wyniku krótkotrwałej głodówki, długotrwałego ograniczenia kalorii oraz pod wpływem wysiłku wytrzymałościowego [26]. Autorzy sugerują, że za długoterminowe zmiany osoczowego stężenia ANGPTL4 prawdopodobnie odpowiada zmiany w osoczu wolnych kwasów tłuszczowych, które bardzo zwiększają ekspresję genu ANGPTL4. Dane te sugerują, że FIAF może stanowić nowy sygnał hormonalny zaangażowany w regulację metabolizmu, zwłaszcza w warunkach na czczo.

BADANIA NA TEMAT FIAF W OTYŁOŚCI I TOWARZYSZĄCYCH ZABURZENIACH METABOLICZNYCH

Badania nad rolą FIAF u ludzi są wielokierunkowe i związane m.in. z takimi obszarami badawczymi, jak diabetologia, metabolizm i onkologia. Liczne badania wskazują, że większość białek ANGPTL reguluje angiogenezę, jednak niektóre z nich są zaangażowane w regulację metabolizmu glukozy i lipidów oraz metabolizm energetyczny. Na przykład ANGPTL4 i ANGPTL3 regulują metabolizm lipidów przez zahamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej [21]. ANGPTL6 (AGF) prawdopodobnie przeciwdziała otyłości przez zwiększenie wydatku energetycznego [49]. Ponadto niedawne badania wykazały, że nadekspresja ANGPTL2 w tkance tłuszczowej wywołuje miejscowy stan zapalny i ogólnoustrojową insulinooporność u nieotyłych myszy. Odwrotnie, delecja genu odpowiedzialnego za syntezę ANGPTL2 złagodziła stan zapalny tkanki tłuszczowej i oporność na insulinę u myszy z oty-



łością wywołaną dietą. Zasugerowano, że ANGPTL2 może być pochodzącą z adipocytów głównym mediatorem zapalnym, łączącym otyłość z opornością na insulinę [70]. Funkcje metaboliczne ANGPTL4/FIAF są wciąż słabo poznane. Dotychczasowe dane pochodzące z badań na modelach zwierzęcych sugerują udział FIAF w metabolizmie lipidów i węglowodanów oraz w regulacji przyjmowania pokarmu i wydatkowania energii. W badaniach Kima i wsp. poziom ekspresji FIAF w podwzgórzu uległ zwiększeniu po spożyciu pokarmu lub podaniu leptyny, insuliny i substancji odżywczych [29]. Ponadto centralne podanie FIAF spowodowało zmniejszenie przyjmowania pokarmu, przyrostu masy ciała i zwiększenie wydatku energetycznego. Dowiedziono, że FIAF stymuluje lipolizę w tkance tłuszczowej [45]. Dowodów wskazujących na udział FIAF w regulacji metabolizmu lipoprotein osocza dostarczyły m.in. badania Yoshida i wsp., w których wykazano, że wstrzyknięcie rekombinowanego FIAF wywołuje ostrą hipertriglicerydemię u myszy, a działanie to jest prawdopodobnie związane z hamowaniem aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL), enzymu, który hydrolizuje triglicerydy w chylomikronach i frakcji VLDL do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu oraz służy absorpcji kwasów tłuszczowych do tkanek [81]. Jako inhibitor lipazy lipoproteinowej, FIAF powoduje wzrost stężenia triglicerydów w osoczu i obniża wychwyt kwasów tłuszczowych przez adipocyty. Obserwowano, że u myszy z nadekspresją FIAF nastąpiło obniżenie o 50% zapasów białej tkanki tłuszczowej, podczas gdy u myszy pozbawionych genu FIAF nastąpił niewielki wzrost masy białej tkanki tłuszczowej [8]. Obserwowano również zwiększenie wątrobowej syntezy cholesterolu w wyniku hamowania zależnego od lipazy lipoproteinowej i lipazy wątrobowej wychwyty cholesterolu w wątrobie [40].

Wyniki prac dotyczące roli FIAF w metabolizmie glukozy są niejednoznaczne. Xu i wsp. wykazali, że nadekspresja FIAF u myszy powoduje wyraźny spadek stężenia glukozy w osoczu i poprawia jej tolerancję [78]. Ponadto u otyłych myszy z cukrzycą leczenie ich za pomocą ANGPTL4 pozwoliło obniżyć hiperglikemię i znacznie zmniejszyć nietolerancję glukozy i hiperinsulinemię. Rola ANGPTL4 jako potencjalnego hormonu obniżającego stężenie glukozy wykazano również u ludzi, u których stężenie w surowicy ANGPTL4 było ujemnie skorelowane ze stężeniem glukozy w osoczu. Wykazano także, że stężenie tego białka w surowicy pacjentów z cukrzycą typu 2 były znacząco niższe w porównaniu z pacjentami nieotyłymi bez cukrzycy. Wyniki te sugerują, że obniżone stężenie ANGPTL4 może być czynnikiem sprawczym hiperglikemii. Należy zauważyć, że stężenie adiponektyny, hormonu tkanki tłuszczowej o udokumentowanym działaniu zwiększającym wrażliwość na insulinę, jest również obniżone u chorych na cukrzycę typu 2. W przeciwieństwie do przytoczonych wyników, Mandard i wsp. zaobserwowali, że nadekspresja FIAF nie ma wpływu na stężenie glukozy w osoczu i upośledza jej tolerancję, zwłaszcza po podaniu diety bogato tłuszczowej [45]. Przyczyny różnic nie są zrozumiałe, ale sugeruje się,

że mogą być związane z poziomem i miejscem nadekspresji FIAF lub ze zróżnicowaną aktywnością wobec glukozy i lipidów poszczególnych postaci FIAF (postaci skróconej i o pełnej długości). Najnowsze badania dowodzą, że FIAF może wpływać na regulację homeostazy energetycznej i magazynowanie energii w organizmie przez oddziaływanie na ten czynnik mikroflory jelitowej. Zaobserwowano, że drobnoustroje jelitowe tłumią ekspresję czynnika FIAF w nabłonku jelitowym. Uwzględniając wcześniejsze doniesienia dotyczące hamującego wpływu FIAF na aktywność LPL, obniżona ekspresja FIAF zwiększa aktywność LPL w komórkach tłuszczowych i wychwyt komórkowy kwasów tłuszczowych i nasila proces magazynowania energii w postaci TG w adipocytach [4]. Fleissner i wsp. wnioskują jednak, że brak mikroflory jelitowej u myszy nie zapewnia ochrony przed otyłością indukowaną dietą, a ekspresja FIAF w nabłonku jelitowym nie odgrywa przyczynowej roli w zależnym od flory bakteryjnej procesie magazynowania tłuszczu [15].

INNE NOWE ADIPOKINY

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21)

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) to białka o plejotropowym działaniu w różnych typach komórek. Od czasu identyfikacji pierwszego czynnika FGF (FGF1/ α FGF) w 1976 r., rodzina białek FGF stale się powiększa i obecnie składa się z 22 członków. Początkowa ich charakterystyka koncentrowała się głównie na zdolności do pobudzania proliferacji komórek, angiogenezy i gojenia ran. Ostatnie doniesienia wskazują, że mogą odgrywać również ważną rolę w regulowaniu funkcji niektórych tkanek i narządów wydzielania wewnętrznego, a także w modulowaniu różnorodnych procesów metabolicznych [28]. Czynniki wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) wyodrębniono początkowo z embrionów myszy. FGF21 człowieka jest polipeptydem złożonym ze 181 aminokwasów o 75% identyczności z FGF21 myszy. Jest wydzielany głównie przez wątrobę [48], ale również przez inne tkanki uczestniczące w metabolizmie glukozy i lipidów, takie jak tkanka tłuszczowa, trzustka i mięśnie szkieletowe [76]. Wydzielanie FGF21 odbywa się w odpowiedzi na głodzenie i jest regulowane przez receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów – PPAR α i PPAR γ , odpowiednio w wątrobie i tkance tłuszczowej.

Biologiczna rola FGF21 w układach modelowych oraz u ludzi nie została dotychczas wyjaśniona. Wśród wielu funkcji podkreśla się zwiększenie wychwyty glukozy w tkance tłuszczowej, regulowanie procesów lipolizy i lipogenezy, zwiększanie ketogenezy, poprawę funkcji komórek beta trzustki oraz hamowanie wydzielania glukagonu [7]. W badaniach Kharitononkov i wsp. (pierwsze opublikowane dane dotyczące roli FGF21 w regulacji metabolizmu u gryzoni) wykazano, że FGF21 jest silnym stymulatorem wychwyty glukozy w mysich adipocytach 3T3-L1 i w zróżnicowanych adipocytach ludzkich oraz chroni zwierzęta przed otyłością wywołaną dietą

[28]. Wykazano, że codzienne zastrzyki FGF21 przez 7 dni w różnych mysich modelach cukrzycy zredukowały stężenie glukozy, triglicerydów, glukagonu i insuliny we krwi. Ponadto podkreślono, że FGF21 nie wykazuje aktywności mutagennej, nie indukuje hipoglikemii i przyrostu masy ciała u przebadanych zdrowych lub chorych na cukrzycę gryzoni. Zasugerowano, że FGF21 stanowi obiecujący środek terapeutyczny skutecznego leczenia cukrzycy. Jednak wyniki badań u ludzi w porównaniu z wynikami uzyskanymi w modelach zwierzęcych wykazały istotne różnice, sugerując złożoność związku FGF21 z regulacją metabolizmu. W badaniach Chena i wsp. stężenie na czczo FGF21 było znacznie podwyższone u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu do grupy kontrolnej (bez cukrzycy) i negatywnie korelowało ze stężeniem glukozy na czczo [11]. W badaniach Gälmana i wsp. u osób zdrowych nieotyłych nie stwierdzono zależności między stężeniem FGF21 a wskaźnikiem BMI (wskaźnik masy ciała, body mass index), wiekiem, płcią, stężeniem cholesterolu, triglicerydów oraz glukozy w surowicy krwi [19]. W najnowszych badaniach Bobberta i wsp. wykazano, że stężenie FGF21 istotnie dodatnio koreluje ze wskaźnikiem BMI, WHR (wskaźnik talia biodra, waist/hip ratio), wiekiem, stężeniem glukozy na czczo oraz po 2 godzinach w OGTT, stężeniem triglicerydów, wskaźnikiem oporności na insulinę HOMA-IR oraz ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym [9]. Nie stwierdzono natomiast istotnych korelacji między stężeniem FGF21 a stężeniem cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Wykazano, że u pacjentów z zespołem metabolicznym obserwuje się wyższe stężenia FGF21 w porównaniu z grupą kontrolną. Zasugerowano, że FGF21 może mieć wartość praktyczną w przewidywaniu wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów oraz cukrzycy typu 2. Na podstawie analizy regresji logistycznej stwierdzono, że FGF21 stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego. Prowadzone są badania kliniczne nad terapeutyczną użytecznością FGF21 w leczeniu pacjentów z zespołem metabolicznym, otyłością, cukrzycą typu 2, stłuszczeniem wątroby i miażdżycą tętnic [27]. W badaniach z udziałem pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2, 28-dniowa terapia analogiem FGF21 (LY2405319) spowodowała znaczną poprawę dyslipidemii, w tym zmniejszenie stężenia lipoprotein małej gęstości i triglicerydów oraz wzrost stężenia lipoprotein o dużej gęstości. Wykryto również korzystny wpływ na redukcję masy ciała, stężenie insuliny na czczo, stężenie adiponektyny oraz zaskakująco niewielki wpływ na homeostazę glukozy [17].

Dipeptydylopeptydaza IV (DPP-4)

Dipeptydylopeptydaza IV (DPP-4, dipeptidyl peptidase-4), inaczej antygen aktywności limfocytów T (CD26, T-cell activation antigen) jest przezbłonową glikoproteiną, należąca do enzymów z grupy proteaz serynowych. Aktywność enzymatyczna DPP-4 polega na odłączaniu NH₂-końcowego dipeptydu z białek zawierających na przedostatniej pozycji alaninę lub prolinę. Substratem

dla DPP-4 są niektóre chemokiny, neuropeptydy, peptydy wazoaktywne i peptydy regulatorowe [52]. W organizmie człowieka DPP-4 występuje jako enzym błonowy (związany z błonami komórkowymi) oraz enzym rozpuszczalny, krążący we krwi. Obecność DPP-4 wykazano na komórkach nabłonka nerek, jelit, wątroby, również na powierzchni komórek śródbłonkowych, fibroblastów, aktywowanych limfocytów T, limfocytów B oraz komórek NK [73]. Mimo że jest on szeroko rozpowszechniony w nabłonkach i śródbłonkach wszystkich tkanek, jego rola wciąż pozostaje nie do końca poznana. Wśród substratów dla DPP-4 szczególnie wyróżnia się insulinotropowe hormony jelitowe (tzw. inkretyny), czyli glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) i żołądkowy peptyd hamujący (GIP), które są uwalniane z błony śluzowej jelita cienkiego i warunkują poposiłkowy wzrost wydzielania insuliny. Ponieważ u chorych na cukrzycę typu 2 „efekt inkretynowy” jest szczególnie osłabiony, DPP-4 zyskała duże zainteresowanie jako cel terapeutyczny. Stosowanie inhibitorów DPP-4, wydłużających insulinotropowe działanie GLP-1, znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych.

Ostatnie badania wykazały, że dipeptydylopeptydaza IV jest wytwarzana i uwalniana do krwi również przez ludzkie adipocyty (w większych ilościach z tkanki tłuszczowej trzewnej niż podskórnej) [35,61]. Wykazano, że u osób otyłych stężenie krążącej we krwi, jak i błonowej (występującej w tkance tłuszczowej) DPP-4 jest znacznie wyższe niż u osób nieotyłych i ulega normalizacji po redukcji masy ciała w wyniku operacji bariatrycznej. Lamers i wsp. wykazali, że DPP-4, działając w sposób autokryny i parakryny, indukuje oporność na insulinę w trzech różnych typach komórek macierzystych: w adipocytach, mięśniach szkieletowych i komórkach mięśni gładkich [35]. Autorzy zaobserwowali, że stężenie DPP-4 w surowicy jest istotnie dodatnio skorelowane z BMI, wielkością adipocytów podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej, stężeniem insuliny, leptyny oraz ujemnie ze stężeniem adiponektyny. Podobnie do krążącej dipeptydylopeptydazy IV, DPP-4 uwalniana z tkanki tłuszczowej jest również związana z parametrami zespołu metabolicznego, tj. BMI, obwodem talii, stężeniem TG, HOMA-IR, stężeniem HDL (ujemna korelacja) [35]. W najnowszych badaniach Yang i wsp. zasugerowali, że składowe zespołu metabolicznego wykazują ścisły związek nie tylko ze stężeniem białka DPP-4, ale mogą być również ściśle związane z jego aktywnością enzymatyczną [79]. Cytowane badania sugerują, że DPP-4 może mieć znaczenie jako nowy biomarker zespołu metabolicznego i służyć do wczesnej identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań metabolicznych związanych z otyłością.

Iryzyna

Iryzyna (irisin) jest nowo zidentyfikowanym zależnym od PGC1 α (koaktywator 1 α receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α) hormonem



polipeptydowym wydzielanym przez miocyty. Należy do grupy związków pochodzenia mięśniowego, określanych jako miokiny (myokines). Białko to zawiera domenę fibronektyny typu III (fibronectin type III domain) i powstaje w wyniku odcięcia proteolitycznego z produktu genu FNDC5 (fibronectin type III domain containing protein 5). Wykazano, że iryzyna pobudza „brunatnienie” białej tkanki tłuszczowej oraz odgrywa istotną rolę w ekspresji białka rozprzegającego 1 (UCP1), zwiększając termogenezę [10]. W badaniach eksperymentalnych, Roca-Rivada i wsp. [56] po raz pierwszy wykazali, że ekspresja i sekrecja FNDC5/iryzyny odbywa się również w tkance tłuszczowej i jako adipokina może stanowić w przybliżeniu 28% krążącej iryzyny we krwi (72% krążącej iryzyny pochodzi z tkanki mięśniowej) [10]. Według autorów wydzielanie iryzyny zależy od anatomicznego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Obserwowano większą ekspresję tego białka w tkance tłuszczowej podskórnej niż trzewnej. Sugeruje się, że wydzielanie „mięśniowej” i „tłuszczowej” iryzyny różni się w zależności od sytuacji fizjologicznej. Przy wysiłku fizycznym tkanka mięśniowa zdecydowanie wpływa na poziom krążącego białka, podczas gdy w przypadku nieprawidłowego BMI, w stanach otyłości, to tkanka tłuszczowa aktywnie podnosi stężenie iryzyny [56]. Dostępne dane na temat wpływu otyłości i masy mięśniowej na stężenie krążącej iryzyny są kontrowersyjne. Wykazano istnienie dodatniej korelacji stężenia iryzyny we krwi ze wskaźnikiem masy ciała BMI w grupie 117 kobiet w średnim wieku [22] oraz pacjentów z jądłowstrętem psychicznym [68]. Jednak w przeciwieństwie do tych obserwacji, Moreno-Navarrete i wsp. [47] zaobserwowali, że krążąca iryzyna jest ujemnie skorelowana z BMI, wskaźnikiem WHR i masą tkanki tłuszczowej u osób z różnym stopniem otyłości. Sugeruje się, że predyktorem stężenia iryzyny jest aktywność fizyczna i masa mięśniowa. Wykazano, że związana z wiekiem utrata mięśni prowadzi do obniżenia jego stężenia we krwi [22]. Dodatnią korelację odnotowano także między stężeniem iryzyny i insuliny [68]. W praktyce klinicznej ważne jest znaczenie iryzyny dla patogenezy cukrzycy typu 2. Wykazano, że surowicze stężenie iryzyny jest znacząco niższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu do grupy pacjentów bez cukrzycy [13,42,47]. W analizie wieloczynnikowej, skorygowanej względem różnych parametrów metabolicznych, wzrost stężenia iryzyny był związany ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy. Zaobserwowano również ujemną korelację między stężeniem hemoglobiny A1c (HbA1c) a krążącą we krwi iryzyną [13]. Na podstawie przeprowadzonych badań uważa się, że stężenie we krwi iryzyny może odzwierciedlać stan

metaboliczny u pacjentów cierpiących na zaburzenia metaboliczne. Podkreśla się, że „iryzynemia”, oprócz glikemii lub stężenia HbA1c, może się stać obiecującą nową koncepcją kontrolowania chorób metabolicznych, takich jak otyłość lub cukrzyca typu 2 [59]. Należy jednak podkreślić, że poglądy na temat roli iryzyny w patogenezie zaburzeń gospodarki węglowodanowej człowieka nie są jednoznaczne. Sugeruje się, że zależność między iryzyną i cukrzycą typu 2 może być następstwem powiązań iryzyny z insulinopornością. W niektórych badaniach wykazano dodatnią zależność między stężeniem iryzyny a wrażliwością tkanek na insulinę [47], w innych zależność ta była ujemna [62]. Negatywna współzależność iryzyny z insulinowrażliwością może sugerować zwiększone uwalnianie iryzyny przez tkankę tłuszczową/mięśniową w odpowiedzi na pogorszenie wrażliwości na insulinę, co może wynikać z mechanizmu kompensacyjnego [62].

PODSUMOWANIE

Długoletnie badania nad tkanką tłuszczową pozwoliły jednoznacznie stwierdzić, że jest to aktywny narząd endokryny, syntetyzujący liczne biologicznie aktywne białka o znacznej różnorodności pod względem budowy i roli, zwane adipokinami. Funkcje biologiczne, jakie adipokiny pełnią w organizmie człowieka nie są dokładnie poznane. Dobrze udokumentowany jest udział niektórych adipokin w regulacji apetytu i wydatku energetycznego, sytości, funkcji śródbłonna, ciśnienia krwi, wydzielania insuliny, wrażliwości na insulinę, zapalenia i adipogenezy. Należy podkreślić, że niektóre z nich mogą odgrywać rolę w indukowaniu korzystnych procesów metabolicznych w organizmie, część natomiast może być bezpośrednio zaangażowana w rozwój związanych z otyłością powikłań, takich jak oporność na insulinę, cukrzyca typu 2 i miażdżyca. Dynamicznie rozwijająca się lista nowo zidentyfikowanych związków uwalnianych przez białą tkankę tłuszczową oraz badania nad ich funkcjami w organizmie, dostarczają coraz więcej dowodów wskazujących na wzajemne powiązania między rozregulowaną ekspresją tych substancji w stanach otyłości a rozwojem zespołu metabolicznego. Jest rzeczą oczywistą, że dodatkowe badania pozwolą na lepsze zrozumienie tych relacji, co ostatecznie może pomóc w stworzeniu ukierunkowanych strategii leczenia lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością, a także w identyfikacji czynników o potencjalnym znaczeniu jako biomarkerów do przewidywania chorób związanych z otyłością oraz mierzenia poprawy stanu zdrowia po podjęciu postępowania terapeutycznego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ali F.H., Ranneh Y.: Angiopoietin-like protein 4 and the level of free fatty acids in human blood plasma: is there a link? *Med. Chem.*, 2013; 3: 276-281
- [2] Alkharfy K.M., Al-Daghri N.M., Vanhoutte P.M., Krishnaswamy S., Xu A.: Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women. *PLoS One*, 2012; 7: e48612
- [3] Argyropoulos G., Harper M.E.: Uncoupling proteins and thermoregulation. *J. Appl. Physiol.*, 2002; 92: 2187-2198
- [4] Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.L.: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 15718-15723
- [5] Bajzová M., Kováčiková M., Vítková M., Klimčáková E., Polák J., Kováčová Z., Viguier N., Vedral T., Mikulášek L., Srámková P., Srp A., Hejnová J., Langin D., Stich V.: Retinol-binding protein 4 expression in visceral and subcutaneous fat in human obesity. *Physiol. Res.*, 2008; 57: 927-934
- [6] Balagopal P., Graham T.E., Kahn B.B., Altomare A., Funanage V., George D.: Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 1971-1974
- [7] Beenken A., Mohammadi M.: The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009; 8: 235-253
- [8] Blaut M., Klaus S.: Intestinal microbiota and obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2012; 209: 251-273
- [9] Bobbert T., Schwarz F., Fischer-Rosinsky A., Pfeiffer A.F., Möhlig M., Mai K., Spranger J.: Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care*, 2013; 36: 145-149
- [10] Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M.: A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012; 481: 463-468
- [11] Chen W.W., Li L., Yang G.Y., Li K., Qi X.Y., Zhu W., Tang Y., Liu H., Boden G.: Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2008; 116: 65-68
- [12] Chiba M., Saitoh S., Ohnishi H., Akasaka H., Mitsumata K., Furukawa T., Shimamoto K.: Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese – the Tanno and Sobetsu study. *Endocr. J.*, 2010; 57: 811-817
- [13] Choi Y.K., Kim M.K., Bae K.H., Seo H.A., Jeong J.Y., Lee W.K., Kim J.G., Lee I.K., Park K.G.: Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2013; 100: 96-101
- [14] Fernández-Real J.M., Moreno J.M., Ricart W.: Circulating retinol binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes*, 2008; 57: 1918-1925
- [15] Fleissner C.K., Huebel N., Abd El-Bary M.M., Loh G., Klaus S., Blaut M.: Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br. J. Nutr.*, 2010; 104: 919-929
- [16] Friebe D., Neef M., Erbs S., Dittrich K., Kratzsch J., Kovacs P., Blüher M., Kiess W., Körner A.: Retinol binding protein 4 (RBP4) is primarily associated with adipose tissue mass in children. *Int. J. Pediatr. Obes.*, 2011; 6: e345-e352
- [17] Gaich G., Chien J.Y., Fu H., Glass L.C., Deeg M.A., Holland W.L., Kharitonov A., Bumol T., Schilske H.K., Moller D.E.: The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab.*, 2013; 18: 333-340
- [18] Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010; 316: 129-139
- [19] Gälman C., Lundåsen T., Kharitonov A., Bina H.A., Eriksson M., Hafström I., Dahlin M., Amark P., Angelin B., Rudling M.: The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell Metab.*, 2008; 8: 169-174
- [20] Graham T.E., Yang Q., Blüher M., Hammarstedt A., Ciaraldi T.P., Henry R.R., Wason C.J., Oberbach A., Jansson P.A., Smith U., Kahn B.B.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 2552-2563
- [21] Hato T., Tabata M., Oike Y.: The role of angiopoietin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2008; 18: 6-14
- [22] Huh J.Y., Panagiotou G., Mougios V., Brinkoetter M., Vamvini M.T., Schneider B.E., Mantzoros C.S.: FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 2012; 61: 1725-1738
- [23] Hutchison S.K., Harrison C., Stepto N., Meyer C., Teede H.J.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1427-1432
- [24] Janke J., Engeli S., Boschmann M., Adams F., Bohnke J., Luft F.C., Sharma A.M., Jordan J.: Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes*, 2006; 55: 2805-2810
- [25] Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2548-2556
- [26] Kersten S., Lichtenstein L., Steenbergen E., Mudde K., Hendriks H.F.J., Hesselink M.K., Schrauwen P., Müller M.: Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009; 29: 969-974
- [27] Kharitonov A., Beals J.M., Micanovic R., Striffler B.A., Rathnachalam R., Wroblewski V.J., Li S., Koester A., Ford A.M., Coskun T., Dunbar J.D., Cheng C.C., Frye C.C., Bumol T.F., Moller D.E.: Rational design of a fibroblast growth factor 21-based clinical candidate, LY2405319. *PLoS One*, 2013; 8: e58575
- [28] Kharitonov A., Shiyanova T.L., Koester A., Ford A.M., Micanovic R., Galbreath E.J., Sandusky G.E., Hammond L.J., Moyers J.S., Owens R.A., Gromada J., Brozinick J.T., Hawkins E.D., Wroblewski V.J., Li D.S. i wsp.: FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1627-1635
- [29] Kim H.K., Youn B.S., Shin M.S., Namkoong C., Park K.H., Baik J.H., Kim J.B., Park J.Y., Lee K.U., Kim Y.B., Kim M.S.: Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight. *Diabetes*, 2010; 59: 2772-2780
- [30] Kim I., Kim H.G., Kim H., Kim H.H., Park S.K., Uhm C.S., Lee Z.H., Koh G.Y.: Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibronogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *Biochem. J.*, 2000; 346: 603-610
- [31] Klötting N., Graham T.E., Berndt J., Kralisch S., Kovacs P., Wason C.J., Fasshauer M., Schön M.R., Stumvoll M., Blüher M., Kahn B.B.: Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab.*, 2007; 6: 79-87
- [32] Korek E., Krauss H., Piątek J., Chęcińska Z.: Regulacja hormonalna łaknienia. *Med. Og. Nauk Zdr.*, 2013; 19: 211-217
- [33] Kos K., Wong S., Tan B., Kerrigan D., Randeve H., Pinkney J.H., Wilding J.: Human RBP4 adipose tissue expression is gender specific and influenced by leptin. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 74: 197-205
- [34] Kotnik P., Fischer-Posovszky P., Wabitsch M.: RBP4: a controversial adipokine. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011; 165: 703-711
- [35] Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., Hartwig S., Lehr S., Ouwens D.M., Eckardt K., Kaufman J.M., Ryden M., Müller S., Hanisch F.G.,



- Ruige J., Arner P., Sell H., Eckel J.: Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2011; 60: 1917-1925
- [36] Leal Vde O., Mafra D.: Adipokines in obesity. *Clin. Chim. Acta*, 2013; 419: 87-94
- [37] Lee D.C., Lee J.W., Im J.A.: Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents. *Metabolism*, 2007; 56: 327-331
- [38] Lee J.W., Im J.A., Lee H.R., Shim J.Y., Youn B.S., Lee D.C.: Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women. *Obesity*, 2007; 15: 2225-2232
- [39] Lee P., Zhao J.T., Swarbrick M.M., Gracie G., Bova R., Greenfield J.R., Freund J., Ho K.K.: High prevalence of brown adipose tissue in adult humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 2450-2455
- [40] Lichtenstein L., Berbée J.F., van Dijk S.J., van Dijk K.W., Bensadoun A., Kema I.P., Voshol P.J., Müller M., Rensen P.C., Kersten S.: Angptl4 upregulates cholesterol synthesis in liver via inhibition of LPL- and HL-dependent hepatic cholesterol uptake. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 2420-2427
- [41] Lin C.J., Chu N.F., Hung Y.J., Chang J.B., He C.T., Hsiao F.C., Hsieh C.H.: The association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome and obesity in adolescents: the effects of gender and sex hormones. *Clin. Pediatr.*, 2013; 52: 16-23
- [42] Liu J.J., Wong M.D., Toy W.C., Tan C.S., Liu S., Ng X.W., Tavintharan S., Sum C.F., Lim S.C.: Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*, 2013; 27: 365-369
- [43] Makover A., Soprano D.R., Wyatt M.L., Goodman D.S.: Localization of retinol-binding protein messenger RNA in the rat kidney and in perinephric fat tissue. *J. Lipid Res.*, 1989; 30: 171-180
- [44] Mandard S., Zandbergen F., Tan N.S., Escher P., Patsouris D., Koenig W., Kleemann R., Bakker A., Veenman F., Wahli W., Muller M., Kersten S.: The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 34411-34420
- [45] Mandard S., Zandbergen F., van Straten E., Wahli W., Kuipers F., Muller M., Kersten S.: The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 934-944
- [46] Martone R.L., Schon E.A., Goodman D.S., Soprano D.R., Herbert J.: Retinol-binding protein is synthesized in the mammalian eye. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988; 157: 1078-1084
- [47] Moreno-Navarrete J.M., Ortega F., Serrano M., Guerra E., Pardo G., Tinahones F., Ricart W., Fernández-Real J.M.: Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: E769-E778
- [48] Nishimura T., Nakatake Y., Konishi M., Itoh N.: Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1492: 203-206
- [49] Oike Y., Akao M., Yasunaga K., Yamauchi T., Morisada T., Ito Y., Urano T., Kimura Y., Kubota Y., Maekawa H., Miyamoto T., Miyata K., Matsumoto S., Sakai J., Nakagata N. i wsp.: Angiopoietin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance. *Nat. Med.*, 2005; 11: 400-408
- [50] Ojha S., Birtwistle M., Budge H., Symonds M.E.: Brown adipose tissue: a new human organ? *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, 2013; 8: 123-125
- [51] Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J.: Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 530-542
- [52] Pala L., Rotella C.M.: The role of DPP4 activity in cardiovascular districts: in vivo and in vitro evidence. *J. Diabetes Res.*, 2013; 2013: 590456
- [53] Promintzer M., Krebs M., Todoric J., Luger A., Bischof M.G., Nowotny P., Wagner O., Esterbauer H., Anderwald C.: Insulin resistance is unrelated to circulating retinol binding protein and protein C inhibitor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 4306-4312
- [54] Rezaee F., Dashty M.: Role of adipose tissue in metabolic system disorders - adipose tissue is the initiator of metabolic diseases. *J. Diabetes Metab.*, 2013; S13: 008
- [55] Rhie Y.J., Choi B.M., Eun S.H., Son C.S., Park S.H., Lee K.H.: Association of serum retinol binding protein 4 with adiposity and pubertal development in Korean children and adolescents. *J. Korean Med. Sci.*, 2011; 26: 797-802
- [56] Roca-Rivada A., Castela C., Senin L.L., Landrove M.O., Baltar J., Belén Crujeiras A., Seoane L.M., Casanueva F.F., Pardo M.: FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 2013; 8: e60563
- [57] Rocha M., Bañuls C., Belló L., Rovira-Llopis S., Morillas C., Solá E., Víctor V.M., Hernández-Mijares A.: Association of serum retinol binding protein 4 with atherogenic dyslipidemia in morbid obese patients. *PLoS One*, 2013; 8: e78670
- [58] Saki F., Karamzadeh Z., Honar N., Moravej H., Ashkani-Esfahani S., Namvar Shoostarian M.H.: Association of plasma retinol binding protein-4 (RBP4) and sonographic grading of fatty liver in obese Iranian children. *Hepat. Mon.*, 2012; 12: e7103
- [59] Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C.: Irisinemia: a novel concept to coin in clinical medicine? *Ann. Nutr. Metab.*, 2013; 63: 60-61
- [60] Santoro N., Perrone L., Cirillo G., Brienza C., Grandone A., Cresta N., Miraglia del Giudice E.: Variations of retinol binding protein 4 levels are not associated with changes in insulin resistance during puberty. *J. Endocrinol. Invest.*, 2009; 32: 411-414
- [61] Sell H., Blüher M., Klötting N., Schlich R., Willems M., Ruppe F., Knoefel W.T., Dietrich A., Fielding B.A., Arner P., Frayn K.N., Eckel J.: Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*, 2013; 36: 4083-4090
- [62] Sesti G., Andreozzi F., Fiorentino T.V., Mannino G.C., Sciacqua A., Marini M.A., Perticone F.: High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol.*, 2014; 51: 705-713
- [63] Sivaprasadarao A., Findlay J.B.: Structure-function studies on human retinol-binding protein using site-directed mutagenesis. *Biochem. J.*, 1994; 300: 437-442
- [64] Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H.: Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 1023-1033
- [65] Soprano D.R., Soprano K.J., Goodman D.S.: Retinol-binding protein messenger RNA levels in the liver and in extrahepatic tissues of the rat. *J. Lipid Res.*, 1986; 27: 166-171
- [66] Soprano D.R., Soprano K.J., Goodman D.S.: Retinol-binding protein and transthyretin mRNA levels in visceral yolk sac and liver during fetal development in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986; 83: 7330-7334
- [67] Stefan N., Hennige A.M., Staiger H., Machann J., Schick F., Schleicher E., Fritsche A., Häring H.U.: High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1173-1178
- [68] Stengel A., Hofmann T., Goebel-Stengel M., Elbelt U., Kobelt P., Klapp B.F.: Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-correlation with body mass index. *Peptides*, 2013; 39: 125-130

- [69] Stevens G.A., Singh G.M., Lu Y., Danaei G., Lin J.K., Finucane M.M., Bahalim A.N., McIntire R.K., Gutierrez H.R., Cowan M., Paciorek C.J., Farzadfar F., Riley L., Ezzati M.: National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul. Health Metr.*, 2012; 10: 22
- [70] Tabata M., Kadomatsu T., Fukuhara S., Miyata K., Ito Y., Endo M., Urano T., Zhu H.J., Tsukano H., Tazume H., Kaikita K., Miyashita K., Iwawaki T., Shimabukuro M., Sakaguchi K. i wsp.: Angiotensin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab.*, 2009; 10: 178-188
- [71] Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, 2004; 92: 347-355
- [72] Tsutsumi C., Okuno M., Tannous L., Piantadosi R., Allan M., Goodman D.S., Blaner W.S.: Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 1805-1810
- [73] Turcot V., Tchernof A., Deshaies Y., Pérusse L., Bélisle A., Marceau P., Hould F.S., Lebel S., Vohl M.C.: Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 gene methylation levels between severely obese subjects with and without the metabolic syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2013; 5: 4
- [74] von Eynatten M., Lepper P.M., Liu D., Lang K., Baumann M., Nawroth P.P., Bierhaus A., Dugi K.A., Heemann U., Allolio B., Humpert P.M.: Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease. *Diabetologia*, 2007; 50: 1930-1937
- [75] Won J.C., Park C.Y., Oh S.W., Park S.W.: Increased plasma levels of retinol-binding protein 4 with visceral obesity is associated with cardiovascular risk factors. *J. Diabetes Invest.*, 2012; 3: 457-463
- [76] Woo Y.C., Xu A., Wang Y., Lam K.S.: Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clin. Endocrinol.*, 2013; 78: 489-496
- [77] World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009
- [78] Xu A., Lam M.C., Chan K.W., Wang Y., Zhang J., Hoo R.L., Xu J.Y., Chen B., Chow W.S., Tso A.W., Lam K.S.: Angiotensin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 6086-6091
- [79] Yang F., Zheng T., Gao Y., Baskota A., Chen T., Ran X., Tian H.: Increased plasma DPP4 activity is an independent predictor of the onset of metabolic syndrome in Chinese over 4 years: result from the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *PLoS One*, 2014; 9: e92222
- [80] Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F., Peroni O.D., Zabolotny J.M., Kotani K., Quadro L., Kahn B.B.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005; 436: 356-362
- [81] Yoshida K., Shimizugawa T., Ono M., Furukawa H.: Angiotensin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *Lipid Res.*, 2002; 43: 1770-1772
- [82] Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372: 425-432
- [83] Zhu P., Goh Y.Y., Chin H.F., Kersten S., Tan N.S.: Angiotensin-like 4: a decade of research. *Biosci. Rep.*, 2012; 32: 211-219

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

