

Rezystyna — rola w rozwoju insulinooporności — fakty i kontrowersje

Resistin — the role in development of insulin resistance — facts and controversy

Summary

In a view of recent studies adipose tissue should be treated as endocrine organ producing many active substances. It is postulated that one of them — resistin can play potential role in the mechanism leading to insulin resistance.

The resistin gene, located on 19 chromosome locus 13.2, consist of 4 exons.

Some studies using mice model of obesity, hypertension and type 2 diabetes have suggested that resistin could be an important link between increased fat mass and insulin resistance. However, there are not many available data from studies of blood resistin concentrations in human, and it is not clear whether the physiology of resistin in mice is relevant to that in human.

The resistin plasma concentration is increased in obesity, type 2 diabetes, insulin resistance.

Resistin, which has recently been proposed to play a role in obesity-mediated insulin resistance, has a structure similar to that of proteins that are involved in inflammatory processes.

The role of resistin in physiology and pathology connected with metabolic disorders and its consequences requires further studies.

key words: resistin, obesity, insulin resistance, inflammatory

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 4, pages 301–306.

Otyłość jako zagrożenie zdrowotne

Zjawisko otyłości przyjęło skalę epidemii. Ze względu na zwiększone ryzyko występowania poważnych powikłań medycznych związanych ze zwiększoną masą ciała, pod koniec XX wieku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała otyłość za chorobę [1]. Ponad wszelką wątpliwość udowodniono silny związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy otyłością a nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami lipidowymi. Z rozwojem otyłości i jej powikłaniami wiąże się ryzyko przedwczesnej śmierci, a także wiele zmian prowadzących do obniżenia jakości życia [2]. W porównaniu z populacją osób szczupłych znaczna otyłość wiąże się z 12-krotnym wzrostem śmiertelności nawet u osób w wieku 25–35 lat [3]. W raporcie WHO dotyczącym najważniejszych aktualnych zagrożeń dla zdrowia na świecie (*The World Health Report 2002 — Preventing Risks, Promoting Healthy Life*) przeanalizowano wpływ ponad 25 głównych czynników ryzyka najczęściej występujących chorób. Wśród 10 najważniejszych zagrożeń dla zdrowia ludzi, będących przyczyną 40% z 56 mln zgonów rocznie, bardzo podkreśla się rolę otyłości [4]. Według badaczy ze Stanów Zjednoczonych ponad połowę wszystkich zgonów wśród kobiet z indeksem masy ciała (BMI, *body mass index*) wyższym niż 29 kg/m² bezpośrednio wiąże się z otyłością [5].

Na podstawie udowodnionego związku otyłości z licznymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i zaburzeniami metabolicznymi poszukiwano patogenetyczne podstawy tych zależności. Wyniki licznych badań eksperymentalnych oraz klinicznych wskazują, że centralne miejsce w rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i zaburzeń lipidowych u osób z otyłością zajmuje zjawisko insulinooporności i wtórna do niej hiperinsulinemia.

Adres do korespondencji: dr med. Monika Szulińska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego AM w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (061) 821–86–06, faks: (061) 847–85–29
e-mail: mszulinska1@wp.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

Związek otyłości i tkanki tłuszczowej z insulinopornością

Poszukiwania molekularnych podstaw insulinoporności u osób otyłych rozpoczęto od dokładnego zbadania receptora insulinowego, którego uszkodzenie mogłoby tłumaczyć powstawanie oporności na działanie insuliny. Obecnie uważa się, że mutacje receptora przyczyniają się w około 3% do rozwoju oporności na insulinę. Być może wiąże się to z brakiem opisów mutacji receptora insulinowego. Problem ten będzie niewątpliwie tematem wielu dalszych badań.

Większość autorów wskazuje na postreceptorowy charakter insulinoporności u osób otyłych. Zjawiska postreceptorowej transdukcji sygnału insulinowego zależą od około 100 białek pełniących funkcje wewnątrzkomórkowych mediatorów działania insuliny. Aktywność biologiczna tych białek w znacznym stopniu wiąże się z procesem fosforylacji, w którym kinazy białkowe przyłączają grupę fosforanową do tyrozyny lub seryny, oraz z defosforylacją polegającą na usuwaniu grup fosforanowych przy udziale fosfataz białkowych. Na fosforylacji i defosforylacji opiera się mechanizm włączania i wyłączania funkcji odpowiednich białek [6].

Insulinoporność u osób z otyłością wyraża się osłabieniem stymulowanego przez insulinę transportu dokomórkowego glukozy, obniżeniem jej metabolizmu w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych oraz upośledzeniem supresji uwalniania glukozy z wątroby. Te funkcjonalne zmiany obserwowane u osób z insulinopornością wynikają z upośledzonej transdukcji sygnału insulinowego [7].

W wielu pracach wykazano dodatnie korelacje pomiędzy insulinopornością a ilością tłuszczu brzuszego [8]. Tłuszcz wewnątrzbrzuszny wykazuje wysoką aktywność metaboliczną, która przejawia się nasilonym obrotem wolnych kwasów tłuszczowych. Tłuszcz wisceralny jest oporny na działanie insuliny, która w warunkach fizjologicznych hamuje proces lipolizy [9], jednak poprzez receptory β_3 -adrenergiczne wykazuje wysoką wrażliwość na działanie katecholamin, co nasila rozpad tłuszczów. Otyłości trzewnej towarzyszy nasilona produkcja wolnych kwasów tłuszczowych, które poprzez krążenie wrotne są transportowane do wątroby i dalej do tkanek obwodowych, przede wszystkim do mięśni szkieletowych, co zwiększa ich insulinoporność [10]. Na kliniczne znaczenie tego typu rozkładu tkanki tłuszczowej wskazuje fakt, że brzuszna dystrybucja tłuszczu jest skojarzona z większym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [11].

Prawdziwą rewolucję w zrozumieniu złożonej patogenezы insulinoporności, u osób z otyłością i nadwagą, stanowi nowe podejście do znaczenia i funkcji tkanki tłuszczowej w organizmie. Do niedawna adipocyty uważano jedynie za komórki magazynujące energię w postaci tłuszczu. Obecnie wiadomo, że stanowią one czynny endokrynnie organ [6]. Podczas „nadwyżki” kalorycznej (energetycznej) w adipocytach magazynują się triglicerydy, które są wykorzystywane, gdy wydatkowanie przewyższa pobór energii. Dojrzałe adipocyty są do tej funkcji doskonale przygotowane, posiadają kompletny zestaw enzymów i białek regulacyjnych, potrzebnych do przeprowadzenia zarówno lipolizy, jak i lipogenezy. Tkanka tłuszczowa jest miejscem produkcji hormonów, cytokin i czynników wzrostu [12]. Wszystkie molekuly produkowane przez tkankę tłuszczową w fizjologicznych stężeniach pełnią swoją określoną fizjologiczną rolę. Przyrost masy ciała z towarzyszącym wzrostem masy tkanki tłuszczowej prowadzi do nadprodukcji wielu substancji tam syntetyzowanych.

Odkrycie i charakterystyka rezystyny

Rezystyna jest jednym z ostatnio zidentyfikowanych produktów tkanki tłuszczowej, którego potencjalną rolę w złożonej patogenezы insulinoporności u osób z otyłością rozpatruje coraz liczniejsze grono autorów. Naukowcy zdają sobie sprawę, że poznanie wszystkich adipocytokin, ich wzajemnych relacji oraz mechanizmów molekularnych, w jakich one uczestniczą, pozwoli być może na wyciągnięcie wniosków związanych z patogenezą insulinoporności.

Rezystyna to bogate w cysteinę białko o masie cząsteczkowej 12,5 kDa i strukturze podobnej do cytokin [12, 13]. Nazwa pochodzi od angielskiego zwrotu: *for resistance to insulin* [14].

Gen dla rezystyny (RSTN) po raz pierwszy zidentyfikowano u myszy. Holcomb i wsp. [15] za pomocą metody pozycyjnego klonowania i sekwencjonowania zidentyfikowali u ludzi gen homologiczny dla genu RSTN. Gen jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 19, *locus* 13.2 i zawiera 4 eksony. Pierwszy z nich jest długości około 1,750 par zasad. Następnie zidentyfikowano mRNA, którego ekspresję obserwowano tylko w tkance tłuszczowej [16]. McTernan i wsp. [17] wykazali, że ekspresja mRNA w tkance tłuszczowej brzusznej jest o 418% wyższa w porównaniu z tkanką tłuszczową uda. Autorzy sugerują, że wzrost ekspresji mRNA w brzusznej tkance tłuszczowej wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i otyłości.

Zwiększone stężenia tego polipeptydu stwierdzono w genetycznych i indukowanych dietą modelach otyłości u zwierząt.

Rola rezystyny w rozwoju insulinooporności — badania doświadczalne

Qian i wsp. [18] mierzyli stężenie rezystyny w surowicy i tkance tłuszczowej myszy transgeniczne ob/ob w porównaniu ze szczupłymi odpowiednikami. Wykazano znacząco wyższe stężenia rezystyny u myszy otyłych zarówno w surowicy, jak i w tkance tłuszczowej, w której było ono istotnie wyższe. Można to zjawisko tłumaczyć faktem, że zarówno rezystyna, jak i pozostałe produkty adipocytów wywierają swe działanie w mechanizmie autokrynnym, parakrynnym i endokrynnym (w zależności od stężenia).

Way i wsp. udowodnili, że u myszy ob/ob stężenia rezystyny korelują istotnie ze stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności oraz stopniem otyłości. Fakt ten utwierdził wielu badaczy w przekonaniu, że rezystyna może odgrywać istotną rolę w patogenezie insulinooporności.

W jednym z badań przeprowadzonym na modelach zwierzęcych — otyłość indukowana dietą u myszy — po podaniu przeciwciał przeciw rezystynie obserwowano spadek stężenia glukozy oraz poprawę działania insuliny [19]. Wykazano także, że leki uwrażliwiające na insulinę, przez aktywację receptora jądrowego PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor*) (tiazolidynediony), hamują ekspresję rezystyny w tkance tłuszczowej u myszy [20].

Poszukuje się mechanizmu prowadzącego do rozwoju insulinooporności pod wpływem hiperrezystynemii. Liczne badania prowadzone na myszach (zarówno otyłych, jak i chorych na cukrzycę) wskazują na znaczący udział rezystyny w metabolizmie glukozy. W badaniach przeprowadzonych na szczurach rasy Wistar, u których za pomocą adenowirusa zwiększano produkcję rezystyny, zarówno w teście tolerancji glukozy, jak i w euglikemicznej klamrze metabolicznej stwierdzono cechy zwiększonej insulinooporności [21]. Rangwała i wsp. [22] wykonywali badania na transgenicznych myszach z chroniczną hiperrezystynemią. Autorzy wykazali, że rezystyna pełni funkcję białka, które bierze udział w regulacji homeostazy glukozy, a jej przewlekłe wysokie stężenie w surowicy krwi prowadzi do hiperglikemii na czczo i nietolerancji glukozy. Natomiast Banerjee i wsp. [23] prowadzili badania na transgenicznych myszach ze stężeniem rezystyny bliskim zeru. U myszy tych obserwowano niskie stężenie glukozy na czczo i obniżoną glukoneogenezę w wątrobie, co

wiąże się z aktywacją kinazy białkowej AMP-zależnej. Steppan i wsp. odnotowali u myszy z przewlekłą hiperrezystynemią obniżoną ekspresję enzymów wątrobowych biorących udział w glukoneogenezie, między innymi glukozy-6-fosfatazy. Ponadto rezystyna działa antagonistycznie do insuliny, osłabiając efekt jej działania, między innymi: fosforylację receptora insulinowego, substratu dla receptora insulinowego (IRS-1, *insulin receptor substrate 1*), aktywację kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*) oraz aktywację kinazy białkowej C [24].

Kontrowersyjne wyniki badań przeprowadzonych u ludzi

Liczne i dość jednoznaczne doniesienia o roli rezystyny w przemianach metabolicznych u zwierząt skłoniły wielu badaczy do podjęcia próby określenia znaczenia i jej roli w rozwoju insulinooporności u ludzi. Jednak w historii medycyny wielokrotnie badania wykonywane na modelach zwierzęcych nie znajdowały potwierdzenia w badaniach przeprowadzanych u ludzi. Również w tej sytuacji, pomimo znajomości wyników badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, istnieją sprzeczne doniesienia o znaczeniu i roli rezystyny u ludzi.

Degawa-Yamauchi i wsp. porównywali stężenia rezystyny u osób szczupłych i z otyłością. Stężenia rezystyny w grupie osób otyłych były znamienne wyższe w porównaniu z drugą grupą. Ponadto wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a BMI w grupie osób otyłych. W przeprowadzonej analizie regresji wielokrotnej BMI jest predyktorem rozwoju insulinooporności ($p = 0,0002$) w przeciwieństwie do rezystyny ($p = 0,11$). Podsumowując, stężenie rezystyny jest znamienne wyższe u otyłych pacjentów, ale nie jest istotnym predyktorem rozwoju insulinooporności w tej grupie chorych [25].

Stężenie rezystyny oceniano także w grupie Indian Pima. U 113 osób z tego plemienia, z otyłością i cukrzycą typu 2, przeprowadzono test doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), oznaczono stężenie rezystyny, insuliny i wskaźnika insulinooporności. Wykazano jedynie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a %FAT (względna zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie) ($r = 0,37$, $p = 0,0001$) oraz pomiędzy stężeniem rezystyny a stężeniem glukozy w 2. godzinie doustnego testu tolerancji glukozy ($r = 0,19$, $p = 0,04$). Nie uzyskano natomiast istotnych korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności, co może świad-

czyć o braku związku tej adipocytokiny z opornością tkanek na insulinę [26].

Hasegawa i wsp. sprawdzali stężenie rezystyny u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Przebadano łącznie 212 pacjentów i otrzymano następujące wyniki: stężenie rezystyny u chorych na cukrzycę typu 2 było znacząco wyższe w porównaniu z grupą bez tego schorzenia ($21,8 \pm 2,3$ vs. $14,9 \pm 1,5$ ng/ml u mężczyzn, $p = 0,037$; $30,3 \pm 6,2$ vs. $14,8 \pm 1,8$ ng/ml u kobiet, $p = 0,0055$). Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w stężeniu rezystyny u kobiet i u mężczyzn. W grupie kobiet chorych na cukrzycę odnotowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a HbA_{1c} (hemoglobina glikowana), triglicerydami (TG, *triglyceride*), insuliną, insulinoopornością oznaczoną metodą HOMA i wskaźnikiem BMI. Nie znaleziono natomiast istotnej korelacji pomiędzy rezystyną a powyższymi markerami w grupie mężczyzn chorych na cukrzycę [27]. W innym badaniu przeprowadzonym przez Lee i wsp. [28] w Japonii stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy stężeniem rezystyny u kobiet i u mężczyzn.

W jaki sposób rezystyna, jeśli nie przez bezpośredni wpływ na zwiększenie oporności tkanek na insulinę, bierze udział w rozwoju otyłości?

W złożonej etiopatogenezie otyłości rozważa się między innymi znaczenie czynników genetycznych. W genomie człowieka polimorfizmy pojedynczych nukleotydów występują średnio co 1000 zasad. Z analiz genetycznych wynika, że niektóre geny determinują rozwój otyłości. Obecnie rozpatruje się między innymi gen RSTN. Poszukuje się specyficznych polimorfizmów w genie dla rezystyny, które w szczególności wiążą się z opornością tkanek na insulinę i jej konsekwencjami. Cao i Hegele [29], stosując metodę RFLP (*restriction fragment length polymorphism*), oznaczyli polimorfizm +62G > A w regionie 3'UTR. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 i z otyłością stwierdzono niższy odsetek nosicieli allelu +62A (GA + AA — 16,5%) niż w grupie kontrolnej (24%).

Doniesienia na temat związku stężenia rezystyny z wartościami ciśnienia tętniczego są także sprzeczne. U ludzi dotychczas nie znaleziono istotnych korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a wartościami skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*). Jedynie chińscy badacze wykazali w grupie 1102 diabetyków, że polimorfizm genu dla rezystyny (3'UTR +62G > A) niezależnie wią-

że się z wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [30]. Nie można jednak na tej podstawie postawić tezy, że rezystyna uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

Otyłość i insulinooporność należą do czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. Wielu autorów podkreśla rolę procesu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [31]. Niektóre białka wydzielane przez adipocyty, między innymi czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa, *tumor necrosis factor-alfa*) oraz interleukina-6 (IL-6, *interleukin-6*), są jednocześnie markerami procesu zapalnego. Chociaż rezystyna swą budową strukturalną przypomina proteiny biorące udział w procesie zapalnym, to dotychczas nie rozpatrywano jej jako marker zapalenia u ludzi. Lehrke i wsp. [32] wykazali istnienie istotnej korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a stężeniem TNF-alfa w surowicy u chorych na cukrzycę typu 2.

W lipcu 2004 roku w *Diabetes Care* opublikowano pracę Shetty i wsp., w której badano stężenie rezystyny i korelacje pomiędzy tym białkiem a parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi, insulinoopornością oraz markerami procesu zapalnego u chorych na cukrzycę typu 2 i z otyłością [33]. Użytkano dodatnią korelację pomiędzy rezystyną a białkiem ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) ($r = 0,25$, $p < 0,01$) oraz ujemną korelację pomiędzy rezystyną a stężeniem cholesterolu frakcji HDL ($r = -0,23$, $p < 0,01$). Nie odnotowano istotnych korelacji z innymi parametrami, włączając glukozę, płęć, BMI, obwód pasa, HbA_{1c}, insulinę i wskaźnik insulinooporności, co mogłoby sugerować, że rezystyna nie wiąże się z kontrolą glikemii. Najnowsze doniesienia w piśmiennictwie traktują o roli rezystyny jako cytokiny prozapalnej, biorącej udział w rozwoju niewydolności nerek. Diez i wsp. przeprowadzili badanie stężenia rezystyny w grupie chorych z mocznicą w 3 podgrupach: 1) pacjenci leczeni dializą otrzewnową, 2) chorzy poddawani hemodializie, 3) grupa przyjmująca środki farmakologiczne. U osób poddawanych zarówno dializie otrzewnowej, jak i hemodializie zaobserwowano wyższe stężenia rezystyny w porównaniu z grupą 3 ($26,3 \pm 0,99$ i $27,5 \pm 1,4$ mg/l vs. $17,3 \pm 1,0$ mg/l, $p < 0,001$). Analizując poszczególne podgrupy, znaleziono związek pomiędzy hiperrezytynemią a częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych (*odds ratio*) OR 1,8 (1,03–3,15), $p = 0,039$ [34]. Wpływ rezystyny na rozwój chorób sercowo-naczyniowych jest przedmiotem dalszych badań.

Podsumowanie

Rezystyna, której stężenie w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych jest proporcjonalne do stopnia insulinooporności i otyłości, u ludzi prawdopodobnie bierze udział w procesach zapalnych związanych z otyłością [35, 36]. Być może jest to cytokina prozapalna, która tak jak TNF-alfa ma duże znaczenie w patogenezie insulinooporności i powikłań sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, wyniki licznych badań prowadzonych na modelach zwierzęcych mogą sugerować, że rezystyna odgrywa rolę w patogenezie insulinooporności. Niestety próby przeprowadzone wśród ludzi nie są tak jednoznaczne. Aby ocenić znaczenie rezystyny w patogenezie rozwoju zaburzeń obserwowanych u osób z otyłością, w tym insulinooporności, niezbędne jest wykonanie dalszych badań nie tylko w hodowlach komórkowych i eksperymentalnych modelach zwierzęcych, ale przede wszystkim wśród ludzi.

Identyfikacja dróg oddziaływania rezystyny w rozwoju insulinooporności może stanowić początkowy etap procesu poszukiwania nowych strategii postępowania terapeutycznego, zmierzających do poprawy wrażliwości tkanek na insulinę.

Obecna wiedza w tym zakresie wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Istnieje coraz więcej dowodów, że tkanka tłuszczowa jest czynnym endokrynnie organem produkującym wiele substancji, które w patologicznie wysokich stężeniach mogą uczestniczyć w patogenezie powikłań związanych z otyłością.

W niniejszej pracy przedstawiono potencjalną rolę rezystyny w wywoływaniu insulinooporności.

Gen dla rezystyny jest zlokalizowany na chromosomie 19, *locus* 13.2 i zawiera 4 eksony.

Zwiększone stężenie tego polipeptydu stwierdzono w genetycznych i indukowanych dietą modelach otyłości u zwierząt. Dowiedziono, że stężenia rezystyny korelują istotnie ze wskaźnikiem insulinooporności oraz stopniem otyłości. Chociaż poznano wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, istnieją jednak sprzeczne doniesienia dotyczące fizjologii rezystyny u ludzi. Stężenie rezystyny w surowicy krwi jest podwyższone w otyłości, cukrzycy typu 2 i insulinooporności. Rezystyna prawdopodobnie bierze udział w rozwoju insulinooporności jako cytokina prozapalna.

Jej rola w warunkach fizjologicznych oraz w stanach patologii związanych z zaburzeniami metabolicznymi, a także ich następstwami metabolicznymi wymaga dalszych badań.

słowa kluczowe: rezystyna, otyłość, insulinooporność, zapalenie

Nadciśnienie Tętnnicze 2006, tom 10, nr 4, strony 301–306.

Piśmiennictwo

1. Report of a WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of noncommunicable Diseases. World Health Organization. Geneva 3–5 June 1997. WHO/NUT/NCD 1998.
2. Must A., Spadano J., Coakley E., Field A., Colditz G., Dietz W. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.
3. Report of a WHO Consultation on Obesity. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of noncommunicable Diseases. WHO. Geneva 3–5 June 1997.
4. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Health Life, Geneva 2002.
5. Manson J., Willett W., Stampfer M. i wsp. Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 677–685.
6. Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular Signaling* 2000; 12: 583–594.
7. Bjornholm M., Al-Khalili L., Dicker A. i wsp. Insulin signal transduction and glucose transport in human adipocytes: effects of obesity and low calorie diet. *Diabetologia* 2002; 45 (8): 1128–1135.
8. Krief S., Lonqvist F., Raimbault S. i wsp. Tissue distribution of beta 3 adrenergic receptor mRNA in man. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 344–349.
9. Lonqvist F., Thorne A., Nilsell K., Hoffstedt J., Arner P. A pathogenic role of visceral fat beta-3 adrenoreceptors in obesity. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1109–1116.
10. Ferrano R., Eckel H., Larson D. i wsp. Relationship between skeletal muscle lipoprotein lipase activity and 24 hour malnutrient oxidation. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 441–445.
11. Lapidus L., Bengtsson B., Larsson B., Pennert K., Rybo E., Sjostrom D. Distribution of adipose tissue and risks of cardiovascular disease and death: a 12-year follow up of participants in the population study of women in Gotheborg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1261–1263.
12. Serrero G., Lepak N. Endocrine and paracrine negative regulators of adipose differentiation. *Int. J. Obes.* 1996; 20 (3): 58–64.
13. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Jose Muruzabal F., Burrell M. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280 (6): 827–847.
14. Wang H., Chu W., Hemphill C., Elbein S. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002; 87: 2520–2524.
15. Steppan C., Ballew S., Bhat S. i wsp. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
16. Holcomb I., Kabakoff R., Chan B. i wsp. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.* 2000; 19: 4046–4055.
17. Berger A.: Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ* 2001; 322: 193.

18. McTernan C., McTernan P., Harte A., Levick P., Barnett A., Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46–47.
19. Qian H., Gingerich R., Mistry J. Differences in the expression pattern of resistin protein in the serum and adipose tissue of ob/ob mice. *Diabetes* 2003; 52 (1): A86–A87.
20. Steppan C., Brown E., Wrihgt C. i wsp. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 502–506.
21. Way J., Gorgun C., Tong Q. i wsp. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activator receptor gamma-agonists. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 25651–25653.
22. Shuldiner A., Yang R., Gong D. Resistin-obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1345–1346.
23. Rangwala S., Rich A., Rhoades B. i wsp. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53: 1937–1941.
24. Banerjee R., Rangwala S., Shapiro J. i wsp. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303: 1195–1198.
25. Steppan C., Wang J., Whiteman E., Birnbaum M., Lazar M. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol. Cell Biol.* 2005; 25 (4): 1569–75.
26. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J., Juliar B. i wsp. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 5452–5455.
27. Vozarova De Courten B., Degawa-Yamauchi M., Considine R.V., Tataranni P.A. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indian. *Diabetes* 2004; 53 (9): 1279–1284.
28. Hasegawa G., Ohta M., Shigeta H. i wsp. Plasma concentrations of resistin in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52 (1): A82–A83.
29. Lee J.H., Chan J.L., Yiaannahours N. i wsp. 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. Endocrin. Metabol.* 2003; 88 (10): 4848–4856.
30. Cao H., Hegele R. Single nucleotide polymorphisms of the resistin (RSTN) gene. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 553–555.
31. Tan M., Chang S., Chang D., Tsai J., Lee Y. Association of Resistin Gene 3'-Untranslated Region +62G->A Polymorphism with Type 2 Diabetes and Hypertension in a Chinese Population. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 2003; 88 (3): 1258–263.
32. Weyer C., Yudkin J., Stehouwer C., Schalkwijk C., Prately R., Tataranni P. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233–242.
33. Shetty G., Economides P., Horton E., Mantzoros C., Vevves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450–2457.
34. Lehrke M., Reilly M., Millington S., Iqbal N., Lazar M. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004; 1 (2): 161–168.
35. Diez J., Iglesias P., Fernandez-Reyes M. i wsp. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62 (2): 242–249.
36. Gomez-Ambrosi J., Fruhbeck G. Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory diseases? *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 306–307.
37. Axelsson J., Heimburger O., Lindholm B. Adipose tissue and its relation to inflammation the role of adipokines. *J. Ren. Nutr.* 2005; 15 (1): 131–136.