

ENDOKRINNÍ FUNKCE TUKOVÉ TKÁNĚ V ETIOPATOGENEZI INZULINOVÉ REZISTENCE

MUDr. Jan Polák, MUDr. Eva Klimčáková, Mgr. Michaela Kováčiková, Ing. Michaela Vítková, Ph.D.,
MUDr. Magda Bajzová, MUDr. Jindřiška Hejnová, doc. MUDr. Vladimír Štich, Ph.D.

Česko-francouzská laboratoř klinického výzkumu obezity, Oddělení tělovýchovného lékařství CPL

3. lékařská fakulta UK, Praha

Tuková tkáň je v současné době chápána jako endokrinní orgán uvolňující do cirkulace vedle volných mastných kyselin celou řadu endokrinně aktivních látek (adipokinů), které významnou mírou ovlivňují inzulinovou senzitivitu v kosterním svalu, játrech a tukové tkáni. Řada produktů tukové tkáně má úzký vztah k regulaci imunitní a zánětlivé odpovědi, a podílí se tak na navození celotělové zánětlivé odpovědi o nízké intenzitě, která je rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy a diabetes mellitus 2. typu. Farmakologické i nefarmakologické ovlivnění endokrinní funkce tukové tkáně je již v současné době užíváno ke zlepšení inzulinové rezistence a vývoj dalších farmak ze skupiny hypolipidemik a antidiabetik se očekává v blízké budoucnosti. Přes tyto povzbudivé fakty zůstává většina otázek týkajících se regulace a úlohy jednotlivých adipokinů v regulaci celotělové inzulinové senzitivity u člověka nezodpovězena a jsou v současné době předmětem dalšího výzkumu v řadě pracovišť.

Klíčová slova: obezita, inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, adipokiny.

THE ENDOCRINE FUNCTION OF ADIPOSE TISSUE IN THE PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE

Adipose tissue is seen as a potent endocrine organ secreting besides free fatty acids also a number of endocrine substances (adipokines) which significantly influence insulin sensitivity in skeletal muscle, liver and adipose tissue. Number of these products participate in the regulation of inflammatory response and are involved in the state of low-grade inflammation, a risk factor for a development of atherosclerosis and type 2. diabetes. Pharmacological as well as non-pharmacological manipulations of adipose tissue endocrine functions are a potent instrument of improving insulin resistance and more hypolipidemics and antidiabetics are going to be developed in the near future. Despite these encouraging facts, regulation of insulin resistance and the exact role of adipokines in humans remains to be elucidated.

Key words: obesity, insulin resistance, type 2. diabetes, adipokines.

Interní Med. 2006; 10: 443–446

Obezita, šířící se epidemicky v mnoha zemích světa, představuje závažný zdravotní i celospolečenský problém. Ačkoli závěry klinických studií spolehlivě dokazují, že obezita je nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem rozvoje diabetes mellitus 2. typu a že úmrtnost na kardiovaskulární, nádorové i jiné choroby je determinována množstvím tělesného tuku, konkrétní patofyziologické mechanismy, zprostředkovávající vazbu mezi tukovou tkání a zvýšenou morbiditou a mortalitou, nejsou dosud uspokojivě objasněny (5). Pochopení patofyziologických procesů, probíhajících v tukové tkáni obézních jedinců, je nezbytnou součástí vývoje potenciálně účinných terapeutických postupů. Cílem tohoto sdělení je alespoň ve zkratce nastínit postavení hormonů a cytokinů produkovaných tukovou tkání v etiopatogenezi inzulinové rezistence.

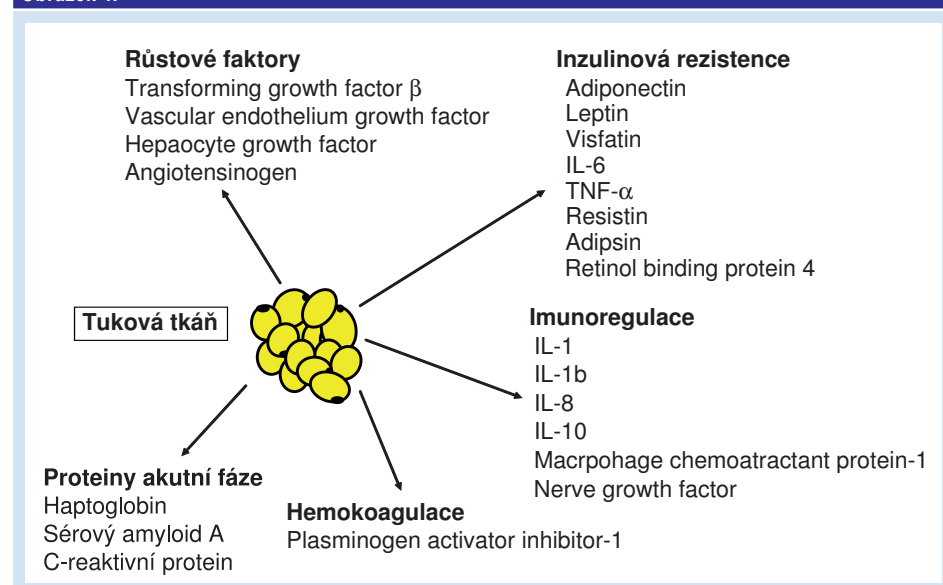
Z evolučního hlediska umožňovaly adipocyty přežití jedince v období hladovění díky své funkční specializaci na akumulaci energetických zásob v období kalorického nadbytku. Neolitická a později průmyslová revoluce pozměnila životní styl člověka do takové míry, že dnešní Evropan pravidelně období hladu nezažívá a hypertrofované tukové buňky přinášejí smrtelné komplikace. Adipocyty v patřičné kvantitě, lokalizaci a kvalitě jsou však pro zdraví je-

dince nepostradatelné, neboť ostatní tkáň lidského organismu nejsou uzpůsobeny k ukládání energetických přebytků a i malé množství lipidů uložených mimo tukovou tkáň vede k dysfunkci či apoptóze takto postižených buněk (23). Klinickým korelátem pak jsou patologické stavy označované jako jaterní steatóza, non-alkoholická steatohepatitida (NASH), inzulinová rezistence či diabetes mellitus 2. typu.

Význam plně funkční tukové tkáně potvrzuje výskyt diabetes mellitus u pacientů postižených kongenitální lipoatrofií, kdy není tuková tkáň v organismu vůbec vytvořena.

Výzkum fyziologie tukové tkáně a mechanismů podílejících se na vzniku inzulinové rezistence je nutně doprovázen také zájmem o kosterní svalovou

Obrázek 1.



tkáň, neboť svalstvo zajišťuje většinu (cca 80 %) inzulinem stimulovaného odsunu glukózy z krevního řečiště a představuje rovněž majoritní tkáň pro utílizaci mastných kyselin. Interakce tuková – svalová tkáň popřípadě tuková – jaterní tkáň a humorální komunikace mezi nimi zaujímá při studiu etiopatogeneze inzulinové rezistence centrální místo.

Volné mastné kyseliny (neesterifikované mastné kyseliny, NEMK)

Volné mastné kyseliny nejsou v pravém smyslu slova látky endokrinně aktivní, ale vzhledem k jejich významu a četným odkazům na jejich funkci v patofyziologii inzulinové rezistence bude ve stručnosti pojednáno alespoň o konsekvencích zvýšené plazmatické hladiny NEMK, kterou nalézáme u obézních a inzulinorezistentních subjektů.

V roce 1963 popsal Randle a spol. (22) snížení oxidativní utílizace glukózy kosterním svalem, pokud jsou v buňce přednostně utílizovány mastné kyseliny. Během oxidace mastných kyselin dochází k akumulaci acetyl-CoA a citrátu v cytoplazmě a následné inhibici enzymů glykolytické dráhy s omezením vstupu glukózy do buňky. S poznáním buněčných signalizačních drah byla teorie aktualizována a rozšířena o působení diacylglycerolu, který vzniká při hydrolyze intramuskulárně uložených triglyceridů po odštěpení prvního acylového řetězce. Diacylglycerol je sám o sobě sekundárním poslem (messengerem) v buněčných signalizačních drahách a svým účinkem snižuje aktivitu inzulinového receptorového komplexu, a podílí se tak na snížení citlivosti svalové buňky k inzulinu (17).

Chronicky zvýšené plazmatické hladiny NEMK působí toxicky také na β -buňky pankreatických ostrůvků. Tato lipotoxicita je zprostředkována jednak intracelulární tvorbou toxických molekul ceramidu a sfyngolipidu, vedoucích ke snížení sekrece inzulinu a počtu β -buněk, a za druhé vazbou NEMK na buněčné transkripční faktory s negativním ovlivněním přepisu genetické informace a snížením tvorby inzulinu (7).

Z terapeutického pohledu mají volné mastné kyseliny a jejich ektopické ukládání v podobě lipidů ve svalové a jaterní tkáni význam pro pochopení mechanismu účinku hypolipidemik fibrátového typu a pro pochopení efektu pohybové aktivity na snížení inzulinové rezistence. Fibráty se v buňce váží na transkripční faktory, označované jako PPAR α , a zvyšují tak přepis cílových genů a produkci enzymů zapojených do oxidativní utílizace mastných kyselin, čímž snižují jejich obsah v buňce. Tímto způsobem snižují fibráty v játrech experimentálních zvířat produkci VLDL částic. Snížení obsahu intramyo-celulárně uložených lipidových inkluzí vede ke zlep-

šení inzulinové citlivosti svalové buňky, jak prokazují in vitro studie. Experimentální data z humánních studií převážně dokumentují pozitivní vliv fibrátů na inzulinovou senzitivitu, nicméně některé práce tyto závěry nepotvrzují (2). Rovněž během pohybové aktivity aerobního nebo silové – dynamického typu dochází k utílizaci triglyceridů uložených v myocytech a zlepšení inzulinové rezistence (11).

Zásadní posun v chápání významu tukové tkáně nastal s objevením endokrinně aktivních látek proteinové povahy produkovaných tukovou tkání, souhrnně označovaných jako adipokiny či adipocytokiny. Některé mají efekt parakrinní, působí lokálně na adipocyty a další buňky přítomné v tukové tkáni (makrofágy, fibroblasty, endotelie), většina je však secernována do krevního řečiště a ovlivňuje vzdálené cílové orgány (sval, játra, mozek, endotel). V současné době bylo identifikováno několik desítek adipokinů, některé jsou uvedeny na obrázku 1. Svým účinkem představují heterogenní skupinu regulující intermediární metabolismus, inzulinovou citlivost, aterogenezi, imunitní odpovědi, hemokoagulaci, angiogenezi a další pochody.

Adiponectin

Adiponectin je protein produkovaný zejména zralými adipocyty a v lidské plazmě je přítomen v překvapivě velkém množství, tvoří přibližně 0,01 % všech plazmatických bílkovin (3). Jeho struktura je tvořena dvěma odlišnými doménami homologními s kolagenem VIII a faktorem komplementu C1q.

Adiponectin zásadním způsobem reguluje metabolismus sacharidů a lipidů, zvyšuje utílizaci a transport glukózy i volných mastných kyselin do svalových, jaterních a tukových buněk. V hepatocytech je účinkem adiponectinu potlačena glukoneogeneza. Tyto metabolické a inzulin senzitivizující účinky jsou zprostředkovány aktivací enzymu AMP-kináza, který představuje jakousi centrální buněčnou energetickou výhybku. Při poklesu buněčného ATP (okamžitě utílizovatelný energetický substrát) je AMP-kináza aktivována a ovlivněním řady buněčných signalizačních drah včetně exprese patřičných genů jsou spuštěny mechanismy vedoucí k obnově energetické rovnováhy v buňce, např. oxidace intracelulárně uložených lipidů a glukózy (30).

Plazmatická koncentrace adiponectinu negativně koreluje s BMI, koncentrací triglyceridů, lačnou glykemií, lačnou inzulinemií a ostatními parametry inzulinové rezistence (26), naopak s hladinou HDL cholesterolu je adiponectin asociován pozitivně, pravděpodobně díky schopnosti adiponectinu aktivovat lipoproteinovou lipázu. Adiponectin tvoří mezi ostatními adipokiny výjimku v tom smyslu, že jeho koncentrace v plazmě obézních osob, pacientů s diabetes mellitus 2. typu či ischemickou chorobou sr-

deční je snížena (13). Adipocyty za těchto stavů nejsou schopny produkovat adiponectin v odpovídající míře.

Adiponectin působí preventivně proti rozvoji aterosklerózy. Zabraňuje transformaci makrofágů v pěníte buňky a snižuje expresi povrchových adhezních molekul na povrchu makrofágů, čímž zasahuje do časných stadií vzniku aterosklerotického plátu. Díky své homologii s kolagenem adiponectin adhezuje k subendoteliálnímu prostoru poškozené cévy a omezuje nežádoucí hyperplazii média během reparačních pochodů (19).

Adiponectin se v lidské plazmě vyskytuje ve formě několika polymerních izoformem. Základní stavební jednotka adiponectinu se sdružuje po 3, 6 a více molekulách dohromady a tvoří trimer, hexamer a polymery o vyšší molekulové hmotnosti. Experimentální i epidemiologické studie poukazují na úzkou souvislost mezi stupněm polymerace adiponectinu a jeho biologickým účinkem. Některé buněčné efekty (potlačení apoptózy endoteliálních buněk, snížení plazmatické koncentrace glukózy) jsou zprostředkovány převážně vysokomolekulární formou adiponectinu (14). Podobně závažnost inzulinové rezistence u obézních subjektů a pacientů s diabetes mellitus 2. typu koreluje relativním zastoupením vysokomolekulární formy adiponectinu, nikoli s jeho celkovým množstvím (20). Množí se tedy hypotézy považující vysokomolekulární formu adiponectinu za biologicky aktivnější izoformu. Zajímavé je i zjištění, že ženy vykazují signifikantně vyšší plazmatickou hladinu vysokomolekulární formy adiponectinu než muži.

Z klinického hlediska představuje adiponectin slibnou cílovou molekulu, jejíž plazmatickou koncentraci a zastoupení polymerních izoformem lze farmakologicky efektivně ovlivnit. Skupina moderních antidiabetik označovaná souhrnně jako thiazolidindiony, (např. rosiglitazon) současně s poklesem inzulinové rezistence výrazně zvyšuje hladinu celkového adiponectinu v plazmě a zastoupení vysokomolekulární izoformy (20).

Méně přesvědčivé jsou výsledky prací popisujících vliv redukce hmotnosti pomocí dietní intervence, pohybové aktivity, změny životního stylu či pomocí chirurgického zákroku na plazmatickou koncentraci adiponectinu a zastoupení jednotlivých izoformem. Někteří autoři dokládají možnost ovlivnění hladiny adiponectinu pomocí těchto intervencí, v jiných pracích naopak zůstala koncentrace adiponectinu beze změny i přes zlepšení inzulinové rezistence a dalších metabolických parametrů (1).

Leptin

Leptin je produkován rovněž adipocyty, ale v menší míře také v jiných tkáních (žaludek, játra, placenta, sval). Leptin má zásadní podíl na regulaci

tělesné hmotnosti, ovlivněním hypothalamických center sytosti způsobuje snížení příjmu potravy a současně stimulaci energetického výdeje. Pacienti s mutací v genu pro leptin nebo leptinový receptor se fenotypicky manifestují obezitou, dyslipidemií a inzulinovou rezistencí. Podáváním rekombinantního leptinu pacientům s deficiencí leptinu byly tyto příznaky potlačeny, ovšem u naprosté většiny obézních není tento genetický defekt přítomen a hladina plazmatického leptinu je v normě nebo zvýšena, suplementace rekombinantního leptinu tudíž není efektivní. Mechanismy způsobující poruchu regulace tělesné hmotnosti u obézních jedinců se zvýšenou hladinou plazmatického leptinu nejsou dosud objasněny, pravděpodobně u těchto subjektů vzniká stav rezistence k účinku leptinu – obdoba inzulinové rezistence. Centrální účinky leptinu jsou shrnuty v četných přehledných článcích (10), pro etiopatogenezi inzulinové rezistence jsou ovšem významné i periferní účinky leptinu v tkáních mimo CNS.

Leptinový receptor (a tudíž možnost ovlivnění buněčných pochodů leptinem) na svém povrchu nejsou myocyty, adipocyty, hepatocyty i pankreatické β -buňky. V tukové buňce (zvířecí model) leptin interaguje s účinky inzulinu na buněčný metabolismus (glukózový transport, aktivace glykogen-syntázy, lipogeneze, inhibice lipolýzy) i s vazbou inzulinu na membránové receptory (18). Leptin negativním způsobem ovlivňuje také lidské pankreatické β -buňky, kde dochází ke snížení sekrece inzulinu jako odpovědi na stoupající glykemii (24). V myocytech (in vitro studie) leptin (podobně jako adiponectin) aktivuje klíčový enzym regulující energetický metabolismus – AMP – kinázu a tím zvyšuje oxidaci triglyceridů uložených ve svalu (15) s následnými popsanými výše. Při pozitivní kalorické bilanci produkce leptinu v tukové tkáni stoupá a cirkulující leptin zvyšuje využití tukových kyselin ve svalové tkáni aktivací AMP-kinázy. Leptin by tímto mechanismem za fyziologických podmínek mohl zprostředkovávat ochranný vliv na kosterní svalstvo před patologickou akumulací triglyceridů s negativním dopadem na inzulinovou senzitivitu, i když tento efekt není zatím podpořen přímými důkazy na lidských subjektech. Jelikož produkce leptinu viscerální tukovou tkání je v porovnání s podkožní tukovou tkání významně nižší, nalézáme u pacientů s centrálním typem obezity nižší plazmatické koncentrace leptinu. Jedním z možných vysvětlení vyššího rizika kardiovaskulárních a metabolických chorob u pacientů s centrálním typem obezity by mohl být menší ochranný vliv kosterní svalové tkáně kvůli nižší koncentraci leptinu.

V hepatocytech (zvířecí model) leptin snižuje aktivitu „stearoyl-koenzym A desaturázy“, klíčového enzymu v syntéze triglyceridů a VLDL částic, jehož experimentální deaktivace je produkce těchto slou-

čenin omezena a recipročně je potencován metabolismus hromadících se prekurzorů, tj. mastných kyselin (26). Blokáce tohoto enzymu přináší tak dvojí benefit: snížení obsahu triglyceridů v játrech a pokles potenciálně aterogenních VLDL částic v cirkulaci. Klinickou relevanci těchto in-vitro experimentů bude však ještě nutné ověřit in vivo.

Jak je z uvedených příkladů patrné, některé účinky leptinu jsou inzulin senzitivizující, např. vliv na metabolismus svalové či jaterní buňky, jiné by naopak vedly ke zhoršení inzulinové citlivosti (účinek na pankreatické β -buňky a adipocyty). Podrobnějších poznatků o periferních účincích leptinu bude jistě v nejbližší době přibývat.

Cytokiny produkované v tukové tkáni

V plazmě obézních a inzulinorezistentních jedinců cirkulují některé cytokiny, např. IL-6 (interleukin-6), TNF- α (tumor necrosis faktor- α) a IL-1 (interleukin 1) ve zvýšeném množství, a podílejí se tak na navození pro-zánětlivého stavu organismu, který přispívá k rozvoji chorob asociovaných s obezitou, zejména aterosklerózy a diabetes mellitus 2. typu. Tuková tkáň není složena pouze z diferencovaných adipocytů, na její stavbě se podílí mnoho jiných druhů buněk: endotelie, fibroblasty, nediferencované adipocyty (pre-adipocyty) a imunokompetentní buňky – zejména makrofágy, které během rozvoje obezity osidlují tukovou tkáň ve zvýšené míře (29). Právě tyto buňky imunitního systému jsou zodpovědné za většinu produkce cytokinů. IL-6 je prozánětlivý cytokin produkovaný imunitními buňkami, fibroblasty, buňkami endotelu, myocyty a dalšími typy buněk. Na celkové koncentraci IL-6 v plazmě se za bazálních podmínek podílí produkce v tukové tkáni cca 30 % a koncentrace IL-6 v plazmě i jeho produkce tukovou tkání je pozitivně asociována s parametry inzulinové rezistence. IL-6 navázáním na odpovídající buněčný receptor spouští signalizační buněčnou kaskádu vedoucí ve svém důsledku k interakci s komplexem inzulinového receptoru a jeho inhibici, infuze rekombinantního IL-6 lidským dobrovolníkům vede ke zvýšení jaterní produkce glukózy a lačné glykemie. V lidské tukové tkáni má IL-6 lipolytický efekt s následným zvýšením koncentrace volných mastných kyselin v cirkulaci. IL-6 je během těžké fyzické zátěže ve značném množství produkován svalovou tkání a zprostředkovává důležitý tok informací od pracujícího svalu směrem k tukové tkáni, kde je působením IL-6 umocněna lipolýza a tím přísun volných mastných kyselin k pokrytí energetických potřeb myocytu (21). TNF- α indukuje na zvířecím modelu a in vitro inzulinovou rezistenci dvojím mechanismem: 1) přímou interakcí s inzulinovým receptorem resp. s postreceptorovou signální kaskádou a 2) aktivací lipolýzy a inhibicí lipoproteinové lipázy (12). Oba efekty vedou opět ke zvýšení hladiny

volných mastných kyselin s negativními účinky popsanými výše. Přestože v tukové tkáni je produkce TNF- α prokazatelná, katetrizačními experimenty bylo zjištěno, že lokálně produkovaný TNF α není do systémové cirkulace uvolňován (16) a pravděpodobně se podílí parakrinně na regulaci inzulinové senzitivity v místě vzniku. Z klinického hlediska je povzbudivé, že plazmatické hladiny IL-6 i TNF- α stejně jako jejich produkce tukovou tkání jsou ovlivnitelné dietními a pohybovými intervencemi doporučovány k redukci tělesné hmotnosti, přestože závěry studií nejsou zcela jednotné (4).

Rezistin

Rezistin je další adipokin s možným podílem v rozvoji inzulinové rezistence. Experimenty na zvířecích modelech poukázaly na schopnost rezistinu snižovat glukózovou toleranci a na vyšší hladinu rezistinu v plazmě obézních hlodavců. Po neutralizaci účinku rezistinu specifickými protilátkami byl pozorován účinek hypoglykemizující a inzulin-senzitivizující (25). Studium vlivu thiazolidindionů na expresi genu pro rezistin v tukové tkáni na jeho plazmatickou koncentraci poskytuje protichůdné výsledky, některé práce dokumentují inhibiční vliv TZD (27), jiné práce demonstrují stimulační efekt (28). Mnohá původně slibná data byla ovšem získána při experimentech na zvířecích modelech, ale závěry humánních experimentů již nejsou natolik povzbudivé. Závěry studií s obézními jedinci a pacienty s diabetes mellitus 2. typu se navzájem rozcházejí, byla popsána vyšší stejně jako nižší plazmatická koncentrace rezistinu u těchto subjektů. Rovněž asociace plazmatické hladiny rezistinu nebo exprese genu pro rezistin v tukové tkáni s BMI či ukazateli inzulinové rezistence nejsou jednoznačně potvrzeny. Podobně jako některé ostatní adipokiny je také rezistin v lidské tukové tkáni produkován zejména monocytárními buňkami. Exprese genu pro rezistin v těchto imunokompetentních buňkách je regulována zejména prozánětlivými cytokiny IL-6 a TNF α . Role rezistinu v genezi inzulinové rezistence u lidí není tedy dosud uspokojivě objasněna a je možné, že produkce rezistinu je zvýšena sekundárně při obezitou indukovaném pro-zánětlivém stavu organismu.

Visfatin, naděje do budoucna?

Počátkem roku 2005 byla skupinou japonských vědců v tukové tkáni popsána produkce lymfocytárního proteinu do té doby označovaného PBEF (pre-B-cell colony-enhancing factor) a dokumentované účinky relevantní k patogenezi inzulinové rezistence (8). Tento protein byl nově označen visfatin a zařazen mezi adipokiny. Visfatin je produkován zejména viscerální tukovou tkání a jeho plazmatická koncentrace koreluje s BMI a množstvím intraabdo-

minální tukové tkáni měřené pomocí CT, i když tyto nálezy nejsou bezvýhradně potvrzovány různými pracovišti. Podrobnější studium metabolických účinků visfatinu odhalilo, že visfatin zvyšuje glukózový transport v myocytech, lipogenezu a diferenciaci adipocytů v tukové tkáni a zároveň snižuje produkci glukózy v hepatocytech, má tedy nečekaně inzulín-senzitizující účinek (9). Visfatin se váže přímo na extracelulární část inzulínového receptoru s podobnou

afinitou jako inzulin, ovšem na jiné vazebné místo. Touto vazbou visfatin zprostředkovává aditivní inzulino-mimetický efekt na cílové tkáni. Význam visfatinu v etiopatogenezi inzulínové rezistence je předmětem současného výzkumu a je narýsován jen v hrubých obrysech. Jednou z možných funkcí visfatinu je podpora diferenciace adipocytů a lipogeneze ve viscerální tukové tkáni, čímž dochází k rozšíření depozitní schopnosti viscerálního tuku a mož-

nosti absorbovat větší množství lipidů, které by jinak mohly nepříznivě ovlivňovat metabolismus ostatních inzulín dependentních tkání.

MUDr. Jan Polák

Česko-francouzská laboratoř klinického výzkumu obezity při Oddělení tělovýchovného lékařství CPL
3. lékařská fakulta UK, Ruská 87, Praha 10, 100 00
e-mail: jan.polak@lf3.cuni.cz

Literatura

- Abbasi F, Chang SA, Chu JW et al. Improvements in insulin resistance with weight loss, in contrast to rosiglitazone, are not associated with changes in plasma adiponectin or adiponectin multimeric complexes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290 (1): R139–R144.
- Anderlova K, Doležalová R, Haluzík M. PPAR- a inzulínová senzitivita. *DMEV* 2006; 9 (1): 15–18.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257 (1): 79–83.
- Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 (5): 535–542.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17 (9): 961–969.
- Cohen P, Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J Nutr* 2004; 134 (9): 2455S–2463S.
- Fatehi-Hassanabad Z, Chan CB. Transcriptional regulation of lipid metabolism by fatty acids: a key determinant of pancreatic beta-cell function. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2 (1): 1.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307 (5708): 426–430.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307 (5708): 426–430.
- Haluzík Martin. Poruchy výživy a leptin. Praha: Grada Publishing, 2002.
- Hejnova J, Majercik M, Polak J et al. Effect of dynamic strength training on insulin sensitivity in men with insulin resistance. *Cas Lek Cesk* 2004; 143 (11): 762–765.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271 (5249): 665–668.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (6): 1595–1599.
- Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004; 94 (4): e27–e31.
- Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415 (6869): 339–343.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (12): 4196–4200.
- Muller HK, Kellerer M, Erml B et al. Prevention by protein kinase C inhibitors of glucose-induced insulin-receptor tyrosine kinase resistance in rat fat cells. *Diabetes* 1991; 40 (11): 1440–1448.
- Muller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 272 (16): 10585–10593.
- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32 (2): 47–50.
- Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279 (13): 12152–12162.
- Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol* 2001; 536 (Pt 2): 329–337.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785–789.
- Schrauwen P, Hesselink MK. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (6): 1412–1417.
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (2): 670–676.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409 (6818): 307–312.
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52 (2): 239–243.
- Ukkola O. Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol* 2002; 147 (5): 571–574.
- Way JM, Gorgun CZ, Tong Q et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2001; 276 (28): 25651–25653.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112 (12): 1796–1808.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8 (11): 1288–1295.