

## MOLEKULARNE PODŁOŻE OTYŁOŚCI: ROLA ADIPONEKTYNY, LEPTYNY, APELINY I CHEMERYNY W PATOGENEZIE OTYŁOŚCI

MOLECULAR BASIS OF OBESITY: ROLE OF ADIPONECTIN, LEPTIN,  
APELIN AND CHEMERIN IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY

Wiktoria SKRZYPEK<sup>1</sup>, Dawid DUDEK<sup>1</sup>, Jan MIŁEK<sup>1</sup>, Jędrzej KNAPIK<sup>1</sup>,  
Urszula KOWALSKA<sup>1</sup>, Maciej OWECKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra Medycyny Społecznej i Zakład Zdrowia Publicznego,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

*Streszczenie:* Otyłość na przestrzeni lat, stała się problemem stale rozrastającym się na skalę światową. Z chorobą tą nierozzerwalnie łączy się przyrost tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia w wydzielaniu przez adipocyty hormonów. Zarówno nieprawidłowości w wydzielaniu, jak i niewłaściwe oddziaływanie adipocytokina na komórki docelowe, wiąże się z zaburzeniami w funkcji całego organizmu. Adiponektyna wpływa na poprawę insulinooporności oraz posiada działanie przeciwmiażdżycowe. Jej wydzielanie jest zmniejszone u osób z otyłością. Może to być jedną z przyczyn rozwoju chorób towarzyszących otyłości takich jak cukrzyca typu 2, czy nadciśnienie tętnicze. Z kolei leptyna jest hormonem oddziałującym na receptory w mózgu, dzięki czemu wzmacnia uczucie sytości i zmniejszenie poboru pokarmu, a co za tym idzie zahamowanie przyrostu tkanki tłuszczowej i rozwoju otyłości. Apelina wytwarzana przez adipocyty wpływa na pracę mięśnia sercowego oraz powoduje wazodylację naczyń krwionośnych, dzięki czemu rozważa się jej przyszłościowe zastosowanie w terapii. Z otyłością związana jest także chemeryna, która wpływa na procesy zachodzące w tkance tłuszczowej. Uważa się, że ta adipocytokina wpływa na adipogenezę i przyrost tkanki tłuszczowej. Zaburzenia w ilości hormonów produkowanych przez komórki tkanki tłuszczowej, wpływają negatywnie na procesy metaboliczne zachodzące w organizmie oraz pośrednio przyczyniają się do pogłębienia otyłości, czy rozwoju dodatkowych jednostek chorobowych, w tym miażdżycy, nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy typu 2.

*Słowa kluczowe:* otyłość, adiponektyna, leptyna, apelina, chemeryna

*Summary:* Over the years, obesity has become a health issue that is constantly growing on a global scale. The disease is associated with the increase of adipose tissue and imbalance of the secretion of hormones by the adipocytes. Both secretory abnormalities and an inappropriate response of adipocytokines on target cells are associated with disturbances in the functions of the whole organism. Adiponectin improves insulin resistance and has an antiatherosclerotic effect. Its secretion is reduced

in obese people. This may be one of the reasons for the development of obesity-related diseases, such as type 2 diabetes or arterial hypertension. Leptin, in turn, is a hormone that affects brain receptors responsible for the feeling of fullness and results in reduced food intake, thus inhibiting the growth of adipose tissue and obesity. Apelin produced by adipocytes affects the work of the heart muscle and causes vasodilation of blood vessels, which is why its future therapeutic use is being considered. Obesity is also associated with chemerin, which affects the processes taking place in adipose tissue. This adipocytokine is believed to influence adipogenesis and fat gain. Disturbances in the amount of hormones produced by adipose tissue cells negatively affect the metabolic processes taking place in the body and indirectly contribute to the increase of obesity or the development of additional diseases, including atherosclerosis, hypertension and type 2 diabetes.

*Keywords:* obesity, adiponectin, leptin, apelin, chemerin

## WSTĘP

Otyłość to przewlekła choroba, której zachorowalność w krajach rozwiniętych bardzo szybko rośnie. Otyłością nazywamy stan, w którym tkanka tłuszczowa stanowi więcej niż 30% masy ciała u kobiet, więcej niż 25% u mężczyzn lub wskaźnik BMI (Body Mass Index), czyli stosunek masy ciała w kilogramach do wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu przekracza wartość 30 [11, 41, 73]. Na skutek zmieniającego się stylu życia i sposobu odżywiania, szacunkowe badania wskazują, że problem z otyłością ma około 20% populacji, co zalicza otyłość do chorób cywilizacyjnych. Światowa Organizacja Zdrowia mówi o globalnej epidemii otyłości podając dane z 2005 r. według których problem nadwagi dotykał 1,6 mld ludzi a otyłości 400 mln osób na całym świecie [38, 46.]. WHO zwraca uwagę na drastyczny wzrost zachorowalności, który w latach 1980-2008 miał doprowadzić do podwojenia się liczby chorych. WHO podaje, że na terenie Europy w przeciągu ostatnich 40 lat liczba otyłych dzieci wzrosła aż 10-krotnie [61]. W populacji osób dorosłych największy odsetek występuje w Stanach Zjednoczonych 35,9%, w Meksyku 30% i na Węgrzech 28,5%, natomiast w Polsce wynosi on 15,8% [54]. We wszystkich krajach szacowany jest dalszy wzrost odsetka otyłych osób. W zależności od rozmieszczenia gromadzonego nadmiaru tkanki tłuszczowej w organizmie rozróżnia się dwa typy otyłości. Otyłość gynooidalna polega na gromadzeniu się tkanki tłuszczowej w okolicach ud i pośladków, częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Otyłość androidalna polega na gromadzeniu się tkanki tłuszczowej w okolicy jamy brzusznej. Ten typ otyłości występuje częściej u mężczyzn [30]. Otyłość androidalna ma bardziej negatywny wpływ na nasze zdrowie. Zespół metaboliczny występuje u 5,8 mln mieszkańców Polski w wieku 20-74 lat [8] u ponad 30% otyłych osób rozwija się głównie na skutek otyłości brzusznej. Badania pokazują, że wraz ze wzrostem obwodu pasa rośnie ryzyko wystąpienia insulinooporności, ryzyko wystąpienia zawału serca

i ogólne ryzyko przedwczesnego zgonu [48]. Raport WHO z 2007 roku [42] podaje, że jedynie na terenie Europy otyłość jest przyczyną ponad miliona zgonów rocznie. Wysokie poziomy otyłości u młodych osób znacznie skracają oczekiwaną długość ich życia [21]. Otyłość zwiększa poziom ryzyka chorób takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, choroba niedokrwienna serca czy poważnych zaburzeń w gospodarce hormonalnej. Te negatywne konsekwencje otyłości zmuszają nas do lepszego poznania przyczyn jej występowania w celu zapobiegania epidemii. Główną przyczyną otyłości jest dodatni bilans kaloryczny. Jest on spowodowany niezrównoważoną dietą, w której spożywamy zbyt dużo wysokokalorycznych produktów. Zwłaszcza niezdrowe są wysoko przetworzone produkty, zawierające duże ilości cukrów prostych i tłuszczów nasyconych. Zmiany w stylu życia sprawiły, że w populacji Europejskiej ponad 65% populacji prowadzi aktywność fizyczną na niewystarczającym poziomie, który ciągle spada, zwłaszcza wśród dzieci. Z raportu dla Ministerstwa Sportu [6] wynika, że jedynie 26% Polaków w wieku od 18 do 69 lat w czasie wolnym spełnia zalecenie WHO do poziomu aktywności fizycznej, natomiast wśród młodzieży szkolnej [6, 8, 21, 22, 26, 30, 42, 46, 48, 53, 54, 61] spełnia je jedynie 5,3% osób. Poziom aktywności fizycznej w wielu innych krajach Europy i Świata jest na jeszcze niższym poziomie. Ważnym czynnikiem jest też czynnik psychologiczno-społeczny (otyłość statystycznie koreluje z niskim poziomem wykształcenia i zarobków). Uważa się, że uwarunkowania genetyczne odpowiadają za około 20% przypadków otyłości.

Z otyłością związana jest nadmierna ilość tkanki tłuszczowej. Jest ona tworzona głównie przez adipocyty, komórki tkanki łącznej, komórki układu immunologicznego i komórek endotelium naczyń włosowatych [26]. Każdy z elementów tworzących tkankę tłuszczową pełni funkcję wydzielniczą przez co tkanka tłuszczowa jest największym gruczołem endokrynnym w naszym organizmie [22, 53]. Wytwarza ona substancje zwane adipokinami. W ostatnich latach odkrywane jest coraz więcej adipokin, które pełnią różnego rodzaju funkcje regulacyjną oddziałującą na wiele narządów i tkanek. W niniejszej pracy opiszemy strukturę, funkcjonowanie oraz związek pomiędzy wpływem wybranych adipokin na różnego rodzaju patomechanizmy sprzyjające rozwojowi otyłości i związanego z nim chorobami.

## ADIPONEKTYNA

Adiponektyna, zwana również Acrp30, GBP-28, apM1 lub AdipoQ jest hormonem peptydowym zbudowanym z 244 aminokwasów, produkowanym przede wszystkim przez komórki tkanki tłuszczowej [58, 77]. Późniejsze badania udowodniły, że ta adipokina może być wytwarzana także przez osteoblasty, tkanki łożyska, miocyty, czy komórki mięszu wątroby. Hormon ten odgrywa istotną rolę

w regulacji metabolizmu, ponadto bierze udział w procesach przeciwzapalnych, jak i uwrażliwia tkanki na insulinę [1, 15].

Działanie adiponektyny w dużej mierze zależy od jej stężenia w osoczu. Pod tym względem występują różnice płciowe, gdzie wyższe stężenia tego białka zauważa się u kobiet w przeciwieństwie do mężczyzn. Uważa się, że wpływ na to mają hormony steroidowe- estrogen i testosteron. Regulację osoczkowego poziomu adiponektyny, przypisuje się także składnikom dietetycznym, takim jak białko sojowe, czy oleje rybne, które zwiększają jej stężenie. Z kolei spożywanie posiłków wysokowęglowodanowych, działa negatywnie, obniżając ilość krążącej adipokiny [52]. Hipoadiponektynemię odnotowano przede wszystkim u osób otyłych, szczególnie tych, cierpiących na otyłość brzuszną, a także u pacjentów, u których zdiagnozowano choroby powiązane z otyłością m.in.: cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, miażdżycę oraz zespół metaboliczny. Adiponektyna hamuje procesy glukoneogenezy i glikogenolizy zachodzące w wątrobie. Przyczynia się do tego zmniejszona ekspresja genów kodujących enzymy biorące udział w reakcjach glukoneogenezy m.in.: glukozo-6-fosfataza oraz karboksylaza fosfoenolopirogronianowa. U podstaw mechanizmu molekularnego tego zjawiska leży stymulacja fosforylacji, a tym samym aktywacji kinazy białkowej zależnej od AMP (AMPK). Dzięki temu hamowana jest produkcja glukozy wewnątrz organizmu [78]. Skutkiem tego jest poprawa nie tylko wątrobowej, ale także ogólnoustrojowej insulinooporności. W przypadku niskiego stężenia adiponektyny w ustroju, stwierdzono silne powiązanie z rozwojem cukrzycy typu 2. Wykazano także związek tej adipokiny z różnymi parametrami metabolizmu lipoprotein. Przeprowadzone badania wskazują na zwiększenie ekspresji genu ABCA1, a wraz z tym wzrost produkcji apo-AI, a także zmniejszenie produkcji apo-CIII w wątrobie. Procesy te prowadzą do podwyższenia poziomu HDL oraz spadku poziomu TG. Hormon ten, na drodze aktywacji PPAR $\alpha$ , zwiększa zużycie energii i spalanie kwasów tłuszczowych, także zmniejszając ilość TG w wątrobie [69].

Adiponektyna, jako hormon pochodzący z tkanki tłuszczowej swoim działaniem wpływa także na inne komórki i narządy organizmu. Szczególną rolę odgrywa w chorobach będących następstwem otyłości [27]. Przeciwdziałając apoptozie, chroni podocyty nerki, dbając o jej funkcjonowanie w przypadku cukrzycy [75]. Poza tym wpływa na poprawę funkcji śródbłonna. Dzięki temu adiponektynie przypisuje się działanie przeciwmiażdżycowe. Jej niezwykle działanie jest również powiązane z pracą serca. Badania wykazują, że u osób z hipoadiponektynemią powiązaną z otyłością, następuje zaostrzenie przerostu mięśnia sercowego. W makrofagach sprzyja ich różnicowaniu do rodzaju M2, hamując jednocześnie przeistaczanie do rodzaju M1, co warunkuje działanie przeciwzapalne. Adiponektyna reguluje także funkcje hormonalne tkanki tłuszczowej poprzez hamowanie wydzielania leptyny i czynników prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , czy IL-6, których wysoki poziom można zauważyć u osób otyłych. Wydzielanie tej adipoki-

ny w tkankach mięśni szkieletowych jest uzależnione od sposobu odżywiania oraz ćwiczeń [74]. Wysilek fizyczny powodując spadek ilości adiponektyny, zmniejsza stan zapalny i insulinooporność, przyczyniając się do poprawy funkcji mięśni. Stymuluje AMPK, a tym samym wychwyt glukozy i utlenianie kwasów tłuszczowych. Bardzo wysoki poziom hormonu w tej tkance może mieć jednak działanie szkodliwe, obniżając średnicę miotuby, czy ilość białka [44]. Osoby z otyłością wykazują zmniejszone wydzielanie adiponektyny przez tkankę tłuszczową. Wpływa to na wiele zmian patofizjologicznych, które są powiązane z insulinoopornością, a także na wystąpienie cukrzycy typu 2, różnego rodzaju zapaleń, czy chorób związanych z układem krążenia. Natomiast spadek wagi, warunkuje wzrost ilości adiponektyny w ustroju, co korzystnie wpływa na redukcję wskaźnika masy ciała (BMI).

Kluczową rolę w funkcjonowaniu adiponektyny, a także jej oddziaływaniom na inne komórki i tkanki organizmu pełnią receptory AdipoR1, AdipoR2 oraz kadheryna T. Ze względu na wpływ AdipoR1 i AdipoR2 w regulację ekspresji genów i uwrażliwianiu na insulinę, stanowią znaczący czynnik patofizjologiczny w cukrzycy. AdipoR1 jest receptorem występującym powszechnie w organizmie, jednak największe jego ilości zaobserwowano w obrębie mięśni szkieletowych. Ekspresja receptora AdipoR2 jest natomiast ograniczona do tkanek wątroby. Po związaniu adiponektyny, receptory te uruchamiają dalsze ścieżki sygnalizacyjne. Badania wykazały, że nadekspresja AdipoR1 aktywuje AMPK, a dodatkowo hamuje glukoneogenezę zachodzącą w wątrobie i lipogenezę oraz wzmaga utlenianie kwasów tłuszczowych. Niedobór receptora AdipoR1, będzie zatem powiązany ze stanem insulinooporności. Natomiast funkcje AdipoR2 wciąż pozostają niejasne i wymagają dalszych badań [63]. Kadheryna T została zaklasyfikowana jako receptor dla jednej z form adiponektyny (HWM). Niedobory kadheryny T powodują zwiększone ilości krążącej HWM. Inaktywacja genu dla tego receptora, powoduje osłabienie wzrostu raka sutka, jednakże dokładna rola i powiązania kadheryny T z receptorami AdipoR1 i AdipoR2 są wciąż niejasne i pozostają do scharakteryzowania [69]. Zwiększenie liczby receptorów adiponektyny, bądź zastosowanie jej agonistów w terapii, uważa się za przyszłościowy krok w leczeniu osób z otyłością i chorobami z nią związanymi. Również badanie poziomu formy HWM adiponektyny może przynieść terapeutyczne zastosowanie. Jej dodatnie skolerowanie z wrażliwością na insulinę, może posłużyć jako marker w zespołach metabolicznych, bądź badaniach pacjentów z cukrzycą typu 2.

## LEPTYNA

Leptyna stanowi hormon produkowany przez adipocyty oraz enterocyty, który odpowiada za regulację homeostazy energetycznej organizmu. Wpływa on między innymi na zmniejszenie ilości spożywanych posiłków (wzmaga uczucie syto-

ści wpływając na ośrodki w podwzgórzu), co pośrednio przekłada się na potencjalną redukcję tkanki tłuszczowej w związku z mniejszą ilością napływających z pożywienia kalorii. Właściwość ta może być potencjalnie wykorzystana w celu zwalczania otyłości, jednakże aby leptyna mogła wpłynąć na ośrodki w centralnym układzie nerwowym musi ona najpierw pokonać barierę krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB). Zaburzenia w transporcie tego hormonu przez BBB mogą zatem leżeć u podstaw oporności na leptynę, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia otyłości [37].

Czynnikiem, który nasunął ekspertom wątpliwości co do obligatoryjnego działania odchudzającego leptyny był jej podwyższony poziom w osoczu osób otyłych. Dodatkowo pacjenci ci nie reagowali na egzogenną leptynę. Stąd został wysunięty wniosek, iż to zaburzona dystrybucja wewnątrz organizmu pacjenta może leżeć u podstaw jego choroby metabolicznej. Początkowe badania skupiały się na przepuszczalności BBB dla osoczowej leptyny. Z racji, iż jej masa wynosi 16 kDa, wątpliwym było aby hormon ten był transportowany na zasadzie dyfuzji biernej. Postulowano więc istnienie specjalnego transportera dla leptyny, tym bardziej, że część badań zanotowała występowanie wysycenia dla przepuszczalności tego białka [5].

Odnotowywane zaburzenia w przepuszczalności bariery krew-mózg sięgały nawet 35%, co jeszcze bardziej ugruntowywało tezę wzrostu oporności BBB w odpowiedzi na zwiększoną ilość leptyny [4]. Co więcej, niektóre badania odnotowały stosunek stężeń leptyny w płynie mózgowo-rdzeniowym do jej stężenia osoczowego jest 4-5 razy niższy u osób ze stwierdzoną otyłością [12, 66]. Idąc tym tropem stwierdzono występowanie na powierzchni ependymocytów pokrywających komorę trzecią i czwartą swoistych białek receptorowych leptyny (OBR) [2] oraz ich krótszych izoform (OBRa, OBRc), których zmniejszenie ilości na powierzchni komórek wpływa na redukcję stężenia leptyny w mózgu myszy [35]. Rozważając zatem fakt, iż leptyna może być transportowana przez BBB za pomocą specjalnego błonowego receptora, trzeba wziąć pod uwagę prawa, jakim jest poddany tego typu transport. Mianowicie charakteryzuje się on występowaniem zjawisk desensytyzacja oraz regulacji w dół w przypadku podwyższonego stężenia liganda w osoczu, co odpowiedzialne jest za degradację receptorów danego typu wewnątrz komórek. Wpływać to może znamienne na rozpatrywany efekt oporności BBB wobec leptyny. Najnowsze przeprowadzane badania kwestionują jednak utartą tezę, jakoby wyłącznie wpływ zaburzonego transportu leptyny przez BBB oddziaływał na rozwój choroby metabolicznej, jaką jest otyłość. Początkowo przeprowadzane eksperymenty ukazały fakt, iż podanie myszom leptyny do komór mózgowych nie wpływało na zmniejszenie przyjmowania przez nie jedzenia, a tym samym nie oddziaływało na redukcję otyłości wywołanej u nich dietą [19]. Poza tym, w kolejnych badaniach, również na myszach z otyłością spowodowaną dietą, wykazano brak korelacji pomiędzy użyciem antagonistów



receptora leptyny a zmniejszeniem funkcjonalności endogennego hormonu [55]. Podobne wyniki uzyskano w oparciu o badania dla organizmu ludzkiego [57]. Co ciekawe, niedawno przeprowadzone innowatorskie badanie wykorzystujące technikę znakowania fluorescencyjnego leptyny wykazało, iż pomiędzy organizmem mysim stosującym zbilansowaną dietę i o normalnej masie, a modelem z „dietytyczną” otyłością nie występują diametralne różnice co do akumulacji hormonu w poszczególnych częściach mózgu (najwyższe stężenia osiągnięto w: wyniosłości pośrodkowej oraz splocie naczyniówkowym komór bocznych i trzeciej). Na tym jednak nie koniec, gdyż po poddaniu myszy z otyłością restrykcyjnej diecie bądź też działaniu odpowiednich środków farmakologicznych zwiększyło ilość zarówno leptyny jak i jej receptora w poszczególnych częściach mózgu. Zjawisko to wskazuje na utrzymanie akumulacji leptyny w stanie otyłości na stałym poziomie w miejscach o jej fizjologicznie największym działaniu w kontroli metabolizmu i masy ciała [33].

Specyfika leczenia otyłości z zastosowaniem mechanizmów rządzącymi biochemią i kinematyką leptyny opiera się głównie na zwiększeniu jej przepuszczalności przez BBB z zastosowaniem jej agonistów lub poprzez zwiększenie jej stabilności i czasu połowicznego trwania [37]. Kolejnymi czynnikami wpływającymi na otyłość mogą być zarówno niedobory tegoż hormonu jak i receptora dla niego, wynikający z wrodzonych zaburzeń genetycznych bądź też nabytych zaburzeń endokrynologicznych. Zmniejszona ilość leptyny lub brak jej oddziaływania z receptorem przyczyniają się do zwiększenia podaży jedzenia oraz rozwoju nadwagi/otyłości [7]. Do stosunkowo rzadko spotykanego schorzenia należy wrodzony niedobór leptyny, wynikający z mutacji utraty sensu w genie kodującym leptynę. Dotyka to najczęściej rodzin, w których rodzice są ze sobą spokrewnieni. Poza fenotypem związanym z zaawansowaną otyłością już we wczesnym wieku dziecięcym, obserwuje się także u takich pacjentów znaczne niedobory immunologiczne, mogące prowadzić w młodości nawet do śmierci z powodu infekcji. Ponadto odnotowuje się hipogonadyzm, niedobory hormonów tarczycy, zaburzenie osi renina-aldosteron, dysfunkcje układu współczulnego i wiele innych patologii związanych z samym zespołem metabolicznym jak na przykład zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i hiperlipidemia [56]. Chorobliwie otyłe dzieci z tego typu schorzeniem skutecznie leczy się podskórnymi iniekcjami rekombinowanej ludzkiej leptyny. Efekt tej terapii znacznie wpływa na poprawę stanu pacjentów pod względem różnorodnych zaburzeń związanych z mutacją. Dotyczy to zarówno nieprawidłowości metabolicznych, jak hiperinsulnemia czy hiperlipidemia, ale także endokrynologicznych, podnosząc poziomy hormonów tarczycy oraz gonadotropin. Poprawie ulegają także dysfunkcje neuroendokrynologiczne. Jednakże, najważniejsze działanie danej kuracji przypisuje się podniesieniu poziomu krążących we krwi limfocytów T CD4(+), których ilość była niebezpiecznie obniżona w opisywanej chorobie genetycznej [23]. Inną zmianą

skutkującą nieadekwatną odpowiedzią organizmu na leptynę jest mutacja w genie kodującym jej receptor. W tym przypadku również obserwujemy znamienne podniesienie masy ciała związane z otyłością i inne towarzyszące jej nieprawidłowości [24]. Kolejną przyczyną niedoboru leptyny może być wrodzona lub nabyta utrata tkanki tłuszczowej, ograniczona jedynie do konkretnych obszarów, bądź też dotycząca całego ciała (tzw. lipoatrofia). Często spotyka się tą formę dysfunkcji tkanki tłuszczowej w przypadku zakażenia wirusem niedoboru odporności – HIV. Zespół ten nazywany jest w skrócie HALS (ang. *HIV-associated lipodystrophy syndrome*) i występuje wśród znacznego odsetka osób leczonych na HIV dłużej niż rok [47]. Ponadto, do niedoborów leptyny mogą prowadzić nadmierne ćwiczenia oraz anorexia nervosa, tym samym zaburzając prawidłowe pokwitanie i homeostazę neuroendokrynologiczną [13].

## APELINA

Apelina jest adipocytokiną odkrytą podczas poszukiwań ligandu dla receptora APJ. Jej prepropeptyd ma 77 aminokwasów, a aktywne formy znajdują się na C-końcu [71]. Jako że zawiera on wiele możliwych miejsc cięcia, apelina posiada wiele izoform różniących się ilością aminokwasów oraz aktywnością [32]. Jest ona produkowana w wielu tkankach organizmu, przede wszystkim sercu, nerkach, płucach, nasieniowodach, gonadach, różnych strukturach mózgu, mięśniach, ścianie żołądka, śródbłonku małych tętnic i niektórych żył oraz tkance tłuszczowej [9, 32, 45, 72]. Jest ona również wytwarzana w gruczole mlekowym, szczególnie w okresie okołoporodowym, co umożliwia jej wydzielanie do mleka [32]. Za jej produkcję w tkance tłuszczowej odpowiadają nie tylko adipocyty, ale również inne znajdujące się tam komórki. Wytwarzanie i wydzielanie apeliny jest regulowane przez insulinę, która zwiększa te procesy w tkankach na nią wrażliwych poprzez szlaki związane z kinazami: PI3K, PKC oraz MAPK [9].

Po dożylnym podaniu apeliny gryzoniom następował u nich spadek ciśnienia tętniczego [10, 14, 36, 45, 72]. Dzieje się tak ponieważ poprzez kinazę Akt powoduje ona fosforylację i aktywację endotelialnej syntazy tlenu azotu, która zwiększa stężenie NO w osoczu i przez to również wazodylację [36, 39, 72]. Myszy pozbawione receptora APJ miały jednak prawidłowy poziom ciśnienia krwi, co sugeruje że działanie apeliny nie jest niezbędne do jego regulacji [36]. W niektórych przypadkach jej wstrzyknięcie zwiększało tętno [14, 45], a w innych nie [10, 36, 72]. Takie rozbieżności w wynikach można wytłumaczyć tym, że apelina wpływa na nie tylko pośrednio poprzez wywołanie hipotensji pobudzającej nerwy współczulne, a niektóre gryzonie miały po prostu mniej aktywny system baroreceptorów. Tezę tę potwierdza fakt zmniejszenia jej wpływu na tętno poprzez zahamowanie aktywności nerwów współczulnych [14]. Ponad to apelina obniża również



średnie ciśnienie żyłne [14]. Jej wstrzykiwanie nie zmienia zbytnio ilości spożywanego pokarmu [34, 70], ale zwiększa pragnienie [45,70]. Długotrwałe dootrzewnowe podawanie apeliny doprowadziło do zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej, ilości zawartych w niej triacylogliceroli, wielkości adipocytów i osoczowego stężenia insuliny oraz szybszego pozbywania się glukozy z krwi w dootrzewnowym teście tolerancji glukozy. Sugeruje to, że apelina zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę [34]. Zwiększa ona ekspresję białek rozprzęgających – UCP1 w brunatnej tkance tłuszczowej i UCP3 w mięśniach, co powoduje zwiększenie temperatury ciała i poboru tlenu oraz może tłumaczyć obniżenie masy tkanki tłuszczowej. Zmniejsza ona także współczynnik oddechowy, co może wskazywać na zwiększenie zużycia tłuszczów w stosunku do cukrów [34]. Apelina przyczynia się również do regulacji gospodarki hormonalnej. Zwiększa osoczowe stężenie ACTH i kortykosteronu, a zmniejsza prolaktyny, LH i FSH. Powoduje wzrost wydzielania kortykoliberyny i wazopresyny [70]. Ma również wpływ na inne adipocytokiny. Jej długotrwałe podawanie doprowadziło do zwiększenia stężenia osoczowej apeliny, a spadku leptyny [34]. Ponadto apelina zmniejszyła w śledzionie produkcję cytokin IFN- $\gamma$ , IF-2, IF-4 i proliferację jej komórek [32].

Okazuje się, że u ludzi apelina nie wpływa na ciśnienie krwi aż tak znacząco. W wielu przypadkach pozostawało ono niezmiennie po jej dożylnym podaniu, szczególnie u młodych i zdrowych osób [29, 39, 40]. Podobnie tętno w większości przypadków nie ulegało zmianom, a czasami było tylko lekko podwyższone [29, 39, 40]. Apelina, tak samo jak u szczurów powoduje wazodylację [39, 40]. Po jej wstrzyknięciu następował wzrost przepływu krwi przez pobliskie tętnice, łącznie z przepływem wieńcowym [39, 40]. Zwiększa ona tempo narastania ciśnienia do wartości maksymalnej w lewej komorze, kurczliwość serca, pojemność minutową serca i wskaźnik sercowy. Zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, obciążenie wstępne i następcze, maksymalne ciśnienie skurczowe wewnątrz lewej komory i jej ciśnienie późnorozkurczowe. Sugeruje to, że apelina powoduje wenodylację żył pojemnościowych [40]. Apelina u ludzi nie wpływa na stężenie wazopresyny i mózgowego peptydu natriuretycznego [40]. Podobnie jak u myszy przyczynia się do zwiększania wrażliwości tkanek na insulinę [29]. Istnieją zarówno artykuły, w których wykazano powiązanie między stężeniem apeliny a insulinopornością [18], jak i takie w których takiego związku nie zauważono [60]. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że wraz ze zmniejszaniem się wrażliwości tkanek na insulinę, rośnie jej stężenie. Doprowadza to do wzrostu apeliny, która jednak z jakiegoś powodu nie działa dobrze u niektórych osób. Być może jest to związane z rozwijaniem się u nich apelinooporności [29]. Podobnie istnieją artykuły, w których za pomocą statystyki wykazano związki pomiędzy osoczowym stężeniem apeliny a nadwagą, BMI, ciśnieniem krwi oraz stężeniem cholesterolu, triacylogliceroli i glukozy [18, 67], a także takie w których tych związków nie zaobserwowano [60].

Opracowano również agonistę receptora APJ i nazwano go MM07. U szczurów, podobnie jak apelina, zwiększa pojemność minutową serca oraz zmniejsza opór obwodowy. Nie wpływa jednak na ciśnienie krwi. U ludzi powoduje wzrost jej przepływu oraz wazodylację, ale w przeciwieństwie do apeliny, wyłącznie w miejscu wstrzyknięcia. Ma on również większy okres półtrwania. Dzięki temu, że powoduje mniejszą niż apelina internalizację receptora APJ, nie prowadzi do desensytyzacji i działa tak samo przy kolejnych podaniach. Być może będzie on mógł być zastosowany w leczeniu niektórych chorób sercowo-naczyniowych [10].

Trwają prace nad możliwościami wykorzystania wiedzy o apelinie i jej receptorze w celach terapeutycznych. Wykazano, że u myszy z zespołem niewydolności oddechowej (ARDS) jej stężenie jest obniżone, ale zwiększa się podczas leczenia Cannabidiolem. Być może przyczynia się ona do korzystnego działania leku. Niewykluczone również, że można za pomocą pomiarów jej stężenia wcześniej wykrywać ARDS oraz określać skuteczność przeprowadzanej terapii [64]. U szczurów podawanie apeliny powodowało zmniejszenie negatywnego oddziaływania na serce Isoproterenolu. Uszkodzenia powodowane przez tą substancję nie były aż tak wielkie jak w próbie kontrolnej. Efekt ten był szczególnie widoczny przy jednoczesnym podawaniu angiotensyny 1-7 [68]. Prawdopodobnie apelina znajdzie wkrótce swoje zastosowanie w lecznictwie.

## CHEMERYNA

Gen kodujący chemerynę TIG2 został odkryty w 1997 roku podczas badań nad próbkami skórnymi osób chorujących na łuszczycę. W próbkach pobranych z miejsc gdzie nie było zmian łuszczycowych ekspresja tego genu była wysoka, zdecydowanie niższa była natomiast w próbkach ze zmian chorobowych. Stąd pierwotne przypuszczenia, że białko to odpowiada za utrzymanie prawidłowego stanu skóry [51]. Kolejno w 2003 roku dwa niezależne od siebie zespoły określiły produkt ekspresji genu TIG2- chemerynę jako ligand sierociego receptora CMKLR1 [76].

Chemeryna jest produkowana przez adipocyty jako nieaktywne białko o nazwie preprochemeryna i masie 16kDa. Jest ono zbudowane z 163 aminokwasów. Po odcięciu N-końcowego polipeptydu, zbudowanego z 20 aminokwasów, powstaje prochemeryna, która nadal jest praktycznie nieaktywna biologicznie. Aktywacja prochemeryny jest możliwa przez ograniczoną proteolizę C-końcowego fragmentu przez obecne we krwi lub tkankach proteazy, które biorą udział m.in. w reakcjach zapalnych organizmu [17]. Stopień aktywności powstałej chemeryny zależy od długości odłączonego łańcucha polipeptydowego (najbardziej aktywna – Chem 157, najmniej aktywna – Chem 152) [79].

Obecność chemeryny jest niezbędna do przekształcenia się preadipocytów w adipocyty, a co za tym idzie przyrostu tkanki tłuszczowej [50]. Należy jednak pamiętać, że proces ten zależy jeszcze od angiogenezy i tworzenia się naczyń włosowatych [43]. Chemeryna jest adipokina produkowaną przez adipocyty i jednocześnie wpływającą na adipogenezę oraz metabolizm już dojrzałych komórek tkanki tłuszczowej [28]. Może działać zarówno parakrynnie, jak i autokrynnie [62]. Już na tym poziomie możemy wysunąć wniosek, że chemeryna przez stymulację adipogenezę może mieć bezpośredni wpływ na rozwój otyłości.

Istnieje także hipoteza, że chemeryna stymuluje lipolizę. Wiemy, że pobudzenie receptorów CMKLR1 przez ich ligand czyli chemerynę powoduje fosforylację kinaz MAP p42 i p44, które biorą udział w lipolizie. Stąd hipoteza, że chemeryna reguluje także rozkład tłuszczu [31, 59]. Wiemy też, że uwalnianie glicerolu w pożywce hodowanej przez 24 godziny było znacząco wyższe przez stosowanie chemeryny, co potwierdza powyższą tezę, gdyż glicerol jest produktem rozkładu tłuszczu [62].

Na badaniach przeprowadzonych na myszach wykazano także, że niezależnie od diety (niskotłuszczowej lub bogatotłuszczowej) osobniki nieposiadające receptora chemeryny mają zdecydowanie mniejszą masę ciała i zawartość tkanki tłuszczowej pochodzącej z diety, niż osobniki kontrolne. Było to spowodowane tym iż brak receptorów chemeryny powoduje zmniejszenie sekrecji insuliny w odpowiedzi na wysokie stężenie glukozy. Możemy na tej podstawie przypuszczać, że działanie chemeryny może zwiększać łaknienie i powodować w konsekwencji przyjmowanie większej ilości pokarmu, co z kolei ma bezpośredni wpływ na rozwój otyłości i chorób z nią związanych [20].

Dowiedziano także, że chemeryna uczestniczy w reakcji zapalnej organizmu. W zależności od rodzaju chemeryny, a dokładnie od jej długości, może stymulować tę reakcję albo być jej inhibitorem. Do pierwszej grupy możemy zaliczyć Chem-157, która ma działanie chemotaktyczne i uczestniczy we wczesnych etapach reakcji zapalnej. Do drugiej grupy natomiast zaliczamy Chem-154, która z kolei hamuje aktywowanie makrofagów [16].

Chemeryna łączy się z receptorem CMKLR, który współdziała z białkiem G. Jest to receptor o budowie serpentynowej, który siedmiokrotnie przecina błonę komórkową, a w części cytoplazmatycznej działa z białkiem G [49]. Aktywacja receptora chemeryny powoduje wewnątrzkomórkowe uwalnianie wapnia, hamowanie gromadzenia się cAMP i fosforylację kinaz MAP p42 i p44. Dzieje się to poprzez klasę Gi heterotrimerycznych białek G [76]. Zmiany te prowadzą do chemotaksji komórek układu odpornościowego do miejsca zdarzenia. Receptory dla chemeryny u człowieka nie znajdują się tylko na błonach adipocytów w czasie ich różnicowania się. Występują także na makrofagach tkankowych oraz na plazmocytoidalnych komórkach dendrytycznych [81]. Co ciekawe receptor CMKLR1

jest wykorzystywany jako koreceptor przez wirusy takie jak HIV-1 czy SIV, które dzięki niemu wnikają do komórki gospodarza [65]. Jak się okazuje CMKLR nie jest jedynym receptorem chemeryny. Jest nim jeszcze CCRL2. Można go znaleźć na powierzchni takich komórek jak mastocyty, neutrofile, monocyty czy komórki T. Chemeryna jednak, po przyłączeniu się do niego, nie wywołuje analogicznej kaskady reakcji jak przypadku receptora CMKLR1. Chemeryna nie jest internalizowana. CCRL2 może jedynie służyć jako receptor zwiększający stężenie prochemeryny w danych tkankach. Przykładem są stromalne komórki płuc i serca, w których ekspresja CCRL2 służy jako rezerwuar chemeryny [80].

## PODSUMOWANIE

Wszystkie wymienione adipokiny są cały czas intensywnie badane w celu ustalenia ich wpływu na mechanizm powstawania otyłości i inne zmiany metaboliczne. Z adiponektyną, jako hormonem tkanki tłuszczowej, wiąże się duże nadzieje w możliwości jej zastosowania, jako środek terapeutyczny, a także przewidujący w otyłości i insulinooporności. Pomimo specyficznego działania, jej tkanki docelowe, są rozmieszczone w całym organizmie. Zatem zwiększenie ilości samego hormonu, czy wpływ na jego receptory może być kluczowe w terapii osób z cukrzycą typu 2, czy miażdżycą [25]. Jej działanie przeciwzapalne i przeciwapoptotyczne sprzyja także ochronie nerek, serca, czy naczyń krwionośnych [75]. Terapeutyczne zastosowanie adiponektyny może więc poprawić stan wielu narządów osób otyłych, u których jej poziomy są znacznie obniżone [3, 52]. Leptyna natomiast stanowi hormon o szerokim spektrum działania dążącym do utrzymania prawidłowej homeostazy energetycznej organizmu. Wszelkie nieprawidłowości pojawiające się na którymś z etapów wytwarzania, transportu oraz odbierania bodźca prowadzić może do poważnych konsekwencji zdrowotnych, w tym do rozwoju otyłości. Elementarne zaburzenia, stanowiące podstawę współczesnej wiedzy w kwestii powiazania leptyny z otyłością, to dysfunkcja w produkcji hormonu lub jego receptora, zmniejszona przepuszczalność BBB wobec leptyny – obecnie intensywnie badana, gdyż możliwe są inne przyczyny upośledzonego transportu leptyny. Środki farmakologiczne stosowane w celach terapeutycznych dla pacjentów dotkniętych schorzeniami wywołanymi dysfunkcją hormonu zależą od pierwotnej przyczyny patologii. Wymienić tu można podskórną iniekcję rekombinowanej ludzkiej leptyny, jeśli stwierdzony jest jej brak bez dysfunkcji receptora oraz leki skutecznie przegradzające białko przez BBB. Apelina jest ligandem receptora APJ, wytwarzanym w licznych tkankach organizmu. Jej wytwarzanie i wydzielanie jest regulowane przez insulinę. Apelina aktywuje endotelialną syntazę tlenku azotu, zwiększa stężenie NO i powoduje wazodylację. Może przez to obniżać ciśnienie krwi u gryzoni, a czasem również

u ludzi. Wpływa ona także na inne parametry krążeniowe, takie jak kurczliwość serca, czy obciążenia wstępne i następcze oraz zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę. Obecnie trwają badania nad wykorzystaniem jej oraz receptora APJ w celu leczenia różnych chorób. W kontekście otyłości istotnym jest fakt, że chemeryna jest białkiem, które działa na tę samą tkankę, przez którą jest syntetyzowana- na tkankę tłuszczową. Wysokie stężenie chemeryny, która jako białko umożliwiające przekształcenie proadipocytów w adipocyty, powoduje progresję przyrastania masy tkanki tłuszczowej. Przypuszcza się także, że wysoki poziom chemeryny może powodować wzrost łaknienia, co także przekłada się na duże ryzyko otyłości.

## LITERATURA

- [1] ACHARIAE, AND JAIN SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; **18**.
- [2] BALLAND E, DAM J, LANGLET F, CARON E, STECULORUM S, MESSINA A, ET AL. Hypothalamic Tanycytes Are an ERK-Gated Conduit for Leptin into the Brain. *Cell Metab* 2014; **19**: 293-301.
- [3] BALSAN GA, VIEIRA JL DA C, OLIVEIRA AM DE, PORTAL VL, BALSAN GA, VIEIRA JL DA C, ET AL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Médica Bras* 2015; **61**: 72-80.
- [4] BANKS WA, DIPALMAWR, AND FARRELL CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity☆. *Peptides* 1999; **20**: 1341-1345.
- [5] BANKS WA, KASTIN AJ, HUANG W, JASPAN JB, AND MANESS LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin, *Peptides* 1996; **17**: 305-311.
- [6] BIERNAT E. Rekreacyjna aktywność fizyczna Polaków na tle Europy.2012.
- [7] BLUHER S, SHAH S, AND MANTZOROS CS. Leptin Deficiency: Clinical Implications and Opportunities for Therapeutic Interventions, *J. Investig. Med.* 2009; **57**: 784-788.
- [8] BOGDAN W, ZDROJEWSKI T, SYGNOWSKA E, BIELA U, DRYGAS W, TYKARSKIA, TENDE-RA M, BRODA G. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ, (n.d.).
- [9] BOUCHER J, MASRI B, DAVIAUD D, GESTA S, GUIGNE C, MAZZUCOTELLI A, ET AL. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity, *Endocrinology* 2005; **146**: 1764-1771.
- [10] BRAME AL, MAGUIRE JJ, YANG P, DYSON A, TORELLA R, CHERIYAN J, ET AL. Design, characterization, and first-in-human study of the vascular actions of a novel biased apelin receptor agonist, *Hypertens. Dallas Tex 1979* 2015; **65**: 834-840.
- [11] BUKSIŃSKA-LISIK M, LISIK W, AND ZALESKA T. Obesity – multidisciplinary disorder, *Przew. Lek. GPs* 2006; **9**: 72-77.
- [12] CARO JF, KOLACZYNSKI JW, NYCE MR, OHANNESIAN JP, OPENTANOVA I, GOLDMAN WH, ET AL. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance, *The Lancet* 1996; **348**: 159-161.
- [13] CHAN JL, AND MANTZOROS CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa, *The Lancet* 2005; **366**: 74-85.
- [14] CHENG X, CHENG XS, AND PANG CCY. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats, *Eur. J. Pharmacol* 2003; **470**: 171-175.
- [15] CHOI HM, DOSS HM, AND KIM KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases, *Int. J. Mol. Sci.* 2020 **21** .

- [16] DU XY, AND LEUNG LLK. Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity, *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2009; **41**: 973-979.
- [17] DU XY, ZABEL BA, MYLES T, ALLEN S.J, HANDEL TM, LEE PP, ET AL. Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets, *J. Biol. Chem.* 2009; **284**: 751-758.
- [18] EL W, EL-KASSAS MA, KAMHAWY GM, GALAL AH, NASSAR EM, HAMMAD MS, ET AL. Serum Apelin and Obesity-Related Complications in Egyptian Children, *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018; **6**: 1354-1358.
- [19] EL-HASCHIMI K, PIERROZ DD, HIELMAN SM, BJORBEC C, AND FLIER JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity, *J. Clin. Invest.* 2000; **105**: 1827-1832.
- [20] ERNST MC, HAIDL ID, ZUNIGA LA, DRANSE HJ, ROURKE JL, ZABEL BA, ET AL. Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance, *Endocrinology* 2012; **153**: 672-682.
- [21] EUGENIA EC1, RODRIGEZ C, WALKER-THURMOND K, THUN MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults – PubMed, (n.d.).
- [22] FAIN JN, MADAN AK, HILER ML, CHEEMA P, AMD BAHOUTH SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans, *Endocrinology* 2004; **145**: 2273-2282.
- [23] FAROOQI IS, MATARESE G, LORD GM, KEOGH JM., LAWRENCE E, AGWU C, ET AL. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency, *J. Clin. Invest.* 2002; **110**: 1093-1103.
- [24] FAROOQI IS, WANGENSTEEN T, COLLINS S, KIMBER W, MATARESE G, KEOGH JM, ET AL. Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor, *N. Engl. J. Med.* 2007; **356**: 237-247.
- [25] FIASCHI T. Mechanisms of Adiponectin Action, *Int. J. Mol. Sci.* 2019; **20**.
- [26] FRAYN KN, KARPE F, FIELDING BA, MACDONAL IA, AND COPPACK SW. Integrative physiology of human adipose tissue, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2003; **27**: 875-888.
- [27] FRUHBECK G, CATALAN V, RODRIGUEZ A, AND GOMEZ-AMBROSI J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk, *Adipocyte* 2017; **7**: 57-62.
- [28] GORALSKI KB, MCCARTHY TC, HANNIMAN EA, ZABEL BA, BUTCHER EC, PARLEE SD, ET AL. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism, *J. Biol. Chem.* 2007; **282**: 28175-28188.
- [29] GOURDY P, CAZALS L, THALAMAS C, SOMMET A, CALVAS F, GALITZKY M., ET AL. Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp, *Diabetes Obes. Metab.* 2018; **20**: 157-164.
- [30] GRAŻYNA SIKORSKA-WIŚNIEWSKA. Otyłość i Nadwaga, (n.d.); **10**.
- [31] GREENBERG AS, SHEN WJ, MULIRO K, PATEL S, SOUZA SC, ROTH RA, ET AL. Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway, *J. Biol. Chem.* 2001; **276**: 45456-45461.
- [32] HABATA Y, FUJII R, HOSOYA M, FUKUSUMI S, KAWAMATA Y, HINUMA S, ET AL. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum, *Biochim. Biophys. Acta* 1999; **1452**: 25-35.
- [33] HARRISON L, SCHRIEVER SC, FEUCHTINGER A, KYRIAKOU E, BAUMANN P, PFUHL-MANN K, ET AL. Fluorescent blood-brain barrier tracing shows intact leptin transport in obese mice, *Int. J. Obes.* 2019; **43**: 1305-1318.
- [34] HIGUCHI K, MASAKI T, GOTOH K, CHIBA S, KATSURAGI I, TANAKA K, ET AL. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice, *Endocrinology* 2007; **148**: 2690-2697.



- [35] HILEMAN SM, PIERROZ DD, MASUZAKI H, BJORBK C, EL-HASCHIMI K, BANKS WA, ET AL. Characterization of Short Isoforms of the Leptin Receptor in Rat Cerebral Microvessels and of Brain Uptake of Leptin in Mouse Models of Obesity, *Endocrinology* 2002; **143**: 775-783.
- [36] ISHIDA J, HASHIMOTO T, HASHIMOTO Y, NISHIWAKI S, IGUCHI T, HARADA S, ET AL. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo, *J. Biol. Chem.* 2004; **279**: 26274-26279.
- [37] IZQUIERDO AG, CRUJEIRAS AB, CASANUEVA FF, AND CARREIRA MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later?, *Nutrients* 2019; **11**: 2704.
- [38] JAMES WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem, *J. Intern. Med.* 2008; **263**: 336-352.
- [39] JAPP AG, CRUDEN NL, AMER DAB, LI VKY, GOUDIE EB, JOHNSTON NR, ET AL. Vascular effects of apelin in vivo in man, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; **52**: 908-913.
- [40] JAPP AG, CRUDEN NL, BARNES G, VAN GERMEN N, MATHEWS J, ADAMSON J, ET AL. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure, *Circulation* 2010; **121**: 1818-1827.
- [41] JURUĆ A, AND BOGDAŃSKI P. Otyłość i co dalej? O psychologicznych konsekwencjach nadmiernej masy ciała, *Forum Zaburzeń Metab.* 2010; **1**: 210-219.
- [42] KATSIRI A. WORLD HEALTH ORGANIZATION, (n.d.); 7.
- [43] KAUR J, ADYA R, TAN BK, CHEN J, AND RANDEVA HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; **391**: 1762-1768.
- [44] KRAUSE MP, MILNE KJ, AND HAWKE TJ. Adiponectin—Consideration for its Role in Skeletal Muscle Health, *Int. J. Mol. Sci.* 2019; **20**.
- [45] LEE, DK, CHENG R, NGUYEN T, FAN T, KARIYAWASAM AP, LIU Y, ET AL. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor, *J. Neurochem.* 2000; **74**: 34-41.
- [46] MANIECKA-BRYLA I. Epidemia otyłości w XXI wieku, *Zdr. Publiczne Pol. Tow. Hig.* 2009; **119**: 207-212.
- [47] MANTZOROS CS. Whither Recombinant Human Leptin Treatment for HIV-Associated Lipoatrophy and the Metabolic Syndrome?, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; **94**: 1089-1091.
- [48] MARTA P, 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. (n.d.).
- [49] METHNER A, HERMEY G, SCHINKE B, AND HERMANS-BORGMEYER I. A novel G protein-coupled receptor with homology to neuropeptide and chemoattractant receptors expressed during bone development, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; **233**: 336-342.
- [50] MURUGANANDAN S, PARLEE SD, ROURKE JL, ERNST MC, GORALSKI KB, AND SINAL CJ. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis, *J. Biol. Chem.* 2011; **286**: 23982-23995.
- [51] NAGPAL S, PATEL S, JACOB H, DISEPIO D, GHOSN C, MALHOTRA M, ET AL. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin, *J. Invest. Dermatol.* 1997; **109**: 91-95.
- [52] NIGRO E, SCUDIERO O, MONACO ML, PALMIERI A, MAZZARELLA G, COSTAGLIOLA C, ET AL. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases, *BioMed Res. Int.* 2014; **2014**.
- [53] OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M, KOCEŁAK P, ORLIK B, HANDZIK G, AND JUSZCZYK Ł. Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności?, *Endokrynol. Otyłość Zaburzenia Przemiany Materii* 2009; **5**: 236-244.
- [54] ORGANIZACJA WSPÓŁPRACY GOSPODARCZEJ I ROZWOJU. OECD Overweight and obesity in OECD Factbook.2013.
- [55] OTTAWAY N, MAHBOD P, RIVERO B, NORMAN LA, GERTLER A, D'ALESSIO DA, ET AL. Diet-Induced Obese Mice Retain Endogenous Leptin Action, *Cell Metab.* 2015; **21**: 877-882.

- [56] OZATA M, OZDEMIR IC, AND LICINO J. Human Leptin Deficiency Caused by a Missense Mutation: Multiple Endocrine Defects, Decreased Sympathetic Tone, and Immune System Dysfunction Indicate New Targets for Leptin Action, Greater Central than Peripheral Resistance to the Effects of Leptin, and Spontaneous Correction of Leptin-Mediated Defects, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 3686-3695.
- [57] PAN WW, AND MYERS MG. Leptin and the maintenance of elevated body weight, *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; **19**: 95-105.
- [58] PERROTTA F, NIGRO E, MOLLICA M, COSTIGLIOLA A, D'AGNANO V, DANIELE A, ET AL. Pulmonary Hypertension and Obesity: Focus on Adiponectin, *Int. J. Mol. Sci.* 2019; **20**.
- [59] PRUSTY D, PARK BH, DAVIS KE, AND FARMER SR. Activation of MEK/ERK signaling promotes adipogenesis by enhancing peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and C/EBPalpha gene expression during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes, *J. Biol. Chem.* 2002; **277**: 46226-46232.
- [60] RITTIG K, HILDEBRANDT U, THAMER C, STAIGER H, PETER A, STEFAN N, ET AL. Apelin serum levels are not associated with early atherosclerosis or fat distribution in young subjects with increased risk for type 2 diabetes, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* 2011; **119**: 358-361.
- [61] ROB H. Europe battles with obesity – PubMed, (n.d.).
- [62] ROH S, SONG SH, CHOI KC, KATOH K, WITTAMER V, PARMENTIER M, ET AL. Chemerin--a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; **362**: 1013-1018.
- [63] RUAN H, AND DONG LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues, *J. Mol. Cell Biol.* 2016; **8**: 101-109.
- [64] SALLES ÉL, KHODADADI H, JARRAHI A, AHLUWALIA M, PAFFARO VA, COSTIGLIOLA V, ET AL. Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome, *J. Cell. Mol. Med.* 2020; **24**: 12869-12872.
- [65] SAMSON M, EDINGER AL, STORDEUR P, RUCKER J, VERHASSELT V, SHARRON M, ET AL. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains, *Eur. J. Immunol.* 1998; **28**: 1689-1700.
- [66] SCHWARTZ MW, PESKIND E, RASKIND M, BOYKO EJ, AND PORTE D. Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans, *Nat. Med.* 1996; **2**: 589-593.
- [67] SHEIBANI S, HANACHI P, AND REFAHIAT MA. Effect of Aerobic Exercise on Serum Concentration of Apelin, TNF $\alpha$  and Insulin in Obese Women, *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2012; **15**: 1196-1201.
- [68] SOLANTI HEKMAT A, JAVANMARDI K, TAVASSOLI A, AND GHOLAMPOUR Y. Angiotensin (1-7) and Apelin co-therapy: New strategy for heart failure treatment of rats, *Anatol. J. Cardiol.* 2020; **23**: 209-217.
- [69] STERN JH, RUTKOWSKI JM, AND SCHERER PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis Through Adipose Tissue Crosstalk, *Cell Metab.* 2016; **23**: 770-784.
- [70] TAHERI S, MURPHY K, COHEN M, SUJKOVIC E, KENNEDY A, DHILLO W, ET AL. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; **291**: 1208-1212.
- [71] TATEMOTO K, HOSOYA M, HABATA Y, FUJII R, KAKEGAWA T, ZOU MX, ET AL. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; **251**: 471-476.
- [72] TATEMOTO K, TAKAYAMA K, ZOU MX, KUMAKI I, ZHANG W, KUMANO K, ET AL. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism, *Regul. Pept.* 2001; **99**: 87-92.
- [73] TATOŃ J. Historia badań nad otyłością. *Terapia.* 2005.

- [74] TUMMINIA A, VINCIGUERRA F, PARISI M, GRAZIANO M, SCIACCA L, BARATTA R, ET AL. Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: Role in Endocrine Cancer Risk, *Int. J. Mol. Sci.* 2019; **20**.
- [75] WANG ZV, AND SCHERER PE. Adiponectin, the past two decades, *J. Mol. Cell Biol.* 2016; **8**: 93-100.
- [76] WITTAMER V, FRANSSSEN JD, VULCANO M, MIRJOLET JF, LE POUL E, MIGEOTTE I, ET AL. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids, *J. Exp. Med.* 2003; **198**: 977-985.
- [77] YAMAUCHI T, AND KADOWAKI T. Adiponectin Receptor as a Key Player in Healthy Longevity and Obesity-Related Diseases, *Cell Metab.* 2013; **17**: 185-196.
- [78] YANAI H, AND YOSHIDA H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives, *Int. J. Mol. Sci.* 2019; **20**.
- [79] ZABEL BA, ALLEN SJ, KULIG P, ALLEN JA, CICHY J, HANDEL TM, ET AL. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades, *J. Biol. Chem.* 2005; **280**: 34661-34666.
- [80] ZABEL BA, NAKAE S, ZUNIGA L, KIM JY, OHYAMA T, ALT C, ET AL. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis, *J. Exp. Med.* 2008; **205**: 2207-2220.
- [81] ZABEL BA, SILVERIO AM, AND BUTCHER EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood, *J. Immunol. Baltim. Md 1950.* 2005; **174**: 244-251.

*Redaktor prowadzący – Maciej Zabel*

*Otrzymano: 04.07.2021*

*Przyjęto: 10.09.2021*

*Maciej Owecki*

*Katedra Medycyny Społecznej i Zakład Zdrowia Publicznego*

*Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*

*ul. Rokietnicka 4*

*60-806 Poznań*

*tel. 61 658 42 75*

*e-mail: mowecki@ump.edu.pl*