

New Adipokines and Cytokines

Yeni Adipokinler ve Sitokinlerin Özellikleri

Ferhat Cekmez[1], Tarık Purtuloglu[2], Mehmet Şah İpek[1], Mustafa Berber[1]
[1]GATA, Egitim ve Arastirma Hastanesi, Neonatoloji Uzmanı,
[2]GATA, Askeri Tıp Akademisi, Anestezi ve Reanimasyon Uzmanı, Ankara, Türkiye

Özet

Yeni araştırmalar ışığında her geçen gün yeni adipokinler ve sitokinler tanımlanmakta ve bunların yeni fonksiyonları gösterilmektedir. Endokrin özellikleri yanında inflamasyon, inflamatuar yanıt, iştah düzenlenmesi, uyku düzenlenmesi, gibi pek çok önemli özellikler ve önemli hastalıkların tetikleyicisi ve tanınmasında kullanılabilecek önemli birer biyomarker özellkileri de mevcuttur. Bu derlemede son dönemde tanımlanmış adipokinler ve sitokinler ve onların fonksiyonları hakkındaki bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler

Yağ Dokusu; Sitokinler; Adipokinler

Abstract

By the light of new studies, new adipokines and cytokines are being defined and their functions showed. Besides their endocrinological effects, they have very important roles on inflammation, inflamatuar response, regulation of appetite, sleep, triggering important illness and being useful biomarker for them. This review collected current information about new adipokines and cytokines.

Keywords

Adipose Tissue; Cytokines; Adipokines

DOI: 10.4328/JCAM.1417 Received: 21.11.2012 Accepted: 08.01.2013 Printed: 01.05.2014 J Clin Anal Med 2014;5(3): 256-259
Corresponding Author: Ferhat Cekmez, Gata Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etlik, Ankara, Türkiye.
T.: +903123044388 GSM: +905063166567 E-Mail: ferhat_cocuk@hotmail.com

Giriş

Adipoz dokunun bugüne kadar birçok fonksiyonu tanımlanmıştır. Adipoz dokunun fiziksel koruma, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen adipositokinler adı verilen proteinler sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmistir [1]. Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını arastırmak için çalışmalara kaynak olusturmaktadır. Her geçen gün yeni adipositokinler ve onların yeni fonksiyonları tanımlanarak vücudun ne kadar karmaşık bir işleyişi olduğu gözler önüne serilmektedir.
Adipoz Dokudan Salınan Yeni Önemli Adipokinler

1.Visfatin

2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterileren visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır.Visfatin, hem visseral hem de subkutan yağ dokusundan sentezlenmektedir. Hem yağ dokusundan sentezlenmesi hem de plazma seviyesi obezite ile paralel olarak artmaktadır. İnsulin benzeri etkisi ile plazma glukoz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir [2]. Aynı zamanda yükselen plazma glukozu ile orantılı olarak plazma visfatin seviyesi de yükselmektedir [3]. Yine de visfatinin glukoz hemostazındaki patofizyolojik rolü ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Tip 2 diabetlilerde yüksek plazma visfatin seviyeleri gösterilmiştir [4]. Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda visfatin plazma düzeyi ve yağ dokusundan sentez oranı önemli miktarda arttığı gösterilmiştir [5]. Çekmez ve arkadaşları yaptıkları 5 çalışmada visfatinin obezite ile yakın ilişkili olduğunu ve metabolik sendrom özellikle de insülin direnci gelişmesinde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir [6-10].

2.Adiponektin

İlk olarak Viengchareun ve arkadasları [11] tarafından 2002'de tanımlanan adiponektinin birçok etkisi tanımlanmıştır . Glukoz metabolizması üzerine etkileri 2 farklı şekilde reseptör 1 (AdipoR1) ve reseptör 2 (AdipoR2) olarak adlandırılan reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir. AdipoR1 pek çok dokuda bulunurken, AdipoR2 primer olarak hepatik dokularda bulunur [12]. Adiponektin temel olarak yağ dokusundan sentezlenmekte ve glukoz ve yağ metabolizmasında görevlidir. Hipoadiponektinemi, birçok insan ve hayvan çalışmasında insülin direnci ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Adiponektinin insülin sensitivitesi üzerine etkisi temel olarak yağ asitlerinin artmış oksidasyonu ve karaciğer tarafından glukoz üretiminin inhibisyonu sonucu olmaktadır [13]. Özellikle azalmış adiponektin düzeyi artmış visseral yağ dokusu ile yakından ilişkilidir [14]. İlginç olarak azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 diabetiklerde bozulmuş insülin hareketleriyle ilişkili iken bu ilişki tip 1 diabetiklerde tespit edilememiştir [15]. Yine yapılan bir çalışmada tip 2 diabet, insülin direnci ve obesite vakalarında bulunan azalmış adiponektin düzeyi visfatin ve açlık insülin düzeyi ile ters orantılıdır [16]. Çekmez ve arkadaşları yaptıkları 5 çalışmada adiponektinin obesite ve özellikle insülin direnci ile ters orantılı olarak güçlü bir ilişkisini göstermiş olup, özellikle de insülin direncinin erken tanınmasında önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir [6,7,9,10,17].

3. Apelin

1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanan apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edildi. Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonu, obezite, metabolik sendrom gibi pek çok alanda önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Apelin, yağ dokusundan insülin etkisi ile sentezlenmekte olup, obezite ilişkili hiperinsülinizm ve insülin direnci olan vakalarda yüksek seviyede plazma apelin düzeyi bulunmaktadır [18]. Akut intra venöz olarak apelin enjekte edilen farelerde glukoz kullanımı iskelet kasında artmakta ve kan şekeri güçlü bir sekilde düşmektedir. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedeftir [19]. Kalp yetmezliği sırasında kardiyak yükü azaltırken, kalbin kompliyansını ve kontraktil rezervini artırması, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde apelinin cazip teröpatik özelliğini göstermektedir [20]. Apelinin anjiyogenezde de çok önemli rolü olduğu tespit edilmiştir [21]. İn vitro olarak, apelinin retinal endotel hücre proliferasyonunda, migrasyonunda ve vasküler tüp formasyonunu sitimüle ettiği gösterilmiştir [22]. Çekmez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada apelinin obezite, metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 1 diabet ile yakın olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir [7,9,10,23,24].

4. Vaspin

Vaspin son dönemlerde tanımlanan bir adipokin olup tip 2 diabetli ratlarda visseral yağ dokusundan sentezlendiği ve insülin sensitivitesi üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir [25]. Youn BS ve arkadaşları erişkinlerde yaptıkları çalışmada vaspinin yağ dokusundaki mRNA ekspresyonunun obezite parametreleri ve glukoz metabolizması ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir [26]. Bazı çalışmalarda, serum vaspin düzeylerinin diyabetin kötüleşmesiyle ve kilo kaybı ile uyumlu olarak azaldığı ve insülin ve pioglitazone tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir. Obez farelere vaspin uygulamasının glukoz tolerans ve insülin duyarlılığını arttırdığı 2 ve insülin direnci ilişkili genler ile leptin, glukoz transporter, adiponektin, resistin ve TNF-α' ın sentezini değişmesine yol açtığı gösterilmiştir[27].
Vaspin seviyelerinin değişmesi ve böylece fonksiyonel etkileri nedeniyle karaciğer sirozu gibi çesitli hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalısmalarda dolaşımdaki vaspin seviyelerinin yüksekliği ile hepatosit balonlaşma dejenerasyonu arasında pozitif olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir [28]. Buna karşın vaspin molekülü ile yapılan son 4 çalışmada ise obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisi tespit edilememiştir [7,9,10,24].

5. Resistin

İlk olarak 2001 yılında yağ dokusuna spesifik bir hormon olarak tanımlanmıştır. Hayvan deneylerinde resistin ile obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet arasında, hiperglisemi ve hiperinsülineminin resistin salgısını artırıcı etkisi nedeniyle, orantılı bir ilişki mevcuttur [29]. Birçok çalışmada diyabetik ve obez hastalarda resistin ile insülin direnci, hiperglisemi ve hiperinsülinemi le yakın ilişkili olarak bulunmuştur [30,31]. Buna karşın tip 2 diyabet ve insülin dirençli hastalarda yapılan bir başka çalışmada rezistin ile iyi bir insülin direnç indeksi olan HOMA-IR, BMI arasında ilişki tespit edilememiştir [32]. Tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da resistinin C-reaktif protein ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda resistinin aterosklerozun kantitatif bir indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [33]. Bunun dışında infeksiyonlarda, yoğunbakım hastalarında yararlı birer biomarker olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [34,35]. Çekmez ve arkadaşları yaptıkları bebeklerde yapılan çalışmada resistinin önemli bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir [36].

6. Acylation-stimulating protein [ASP]/adipocyte trypsin [ADİPSİN]

Adiposit tripsin [ADİPSİN] bir serin proteaz olup kompleman faktör D ile ilişkilidir. İnsan çalışmalarında yağ dokusundan yoğun bir şekilde ASP [acylation-stimulating protein] salgılandığı ve bunun adipsin, kopleman c3 ve faktör b etkileşimi sonucu sentezlendiği tespit edilmiştir. Bazı insan çalışmalarında obez hastalarda kontrol grubuna göre ASP' nin artmış olduğu bunun artmış ASP aktivitesi sonucumu yoksa ASP direnci sonucumu olduğu tam ortaya konamamıştır. ASP direncinin olması yağ asit akımını yağ dokusundan karaciğere yönlendirmektedir [37,38]. Hiperbetalipoproteinemi, karaciğerden LDL ve VLDL aşırı salınımı ile karakterize dislipidemi grubu olup ASP'nin yağ dokusundan bozulmuş salınımı sonucu oluşmaktadır [39]. İlginç olarak koroner arter hastalığı olan vakaların %25'inde ASP konsantrasyonu yüksek bulunmuştur [40]. İnsanlarda hem adipsin (kompleman D) hem de ASP, adipoz doku, insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkla pozitif korelasyona sahiptir. İnsülin ve retinoik asit yağ dokusunda ASP üretimini arttırmaktadır. ASP lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa yol açar. ASP ayrıca glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu hızlandırarak adipozitlere glukoz girişini arttırırken pankreas
beta hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salınımında da artış yapar [41].

7. Ghrelin

Ghrelin, yağ dokusundan salgılanan ve büyüme hormon reseptörü için uyarıcı etkiye sahip oldukça potent özelliği olan bir adipokindir. Ghrelin primer olarak mide mukozasındaki endokrin hücrelerden salgılanmaktadır [42]. Ghrelin hormonunu deasetile ve asetile olarak 2 adet alt tipi mevcuttur [43]. Genel olarak fizyolojik fonksiyonları; yiyecek alımını uyararak bunu da hem santral hem de periferik etkiler ile yapar [44], özellikle santral yol üzerine etki ederek gastrik asit sekresyonunu arttırmaktadır [45], gastrik boşalım süresini hızlandırmaktadır ve son dönemde bulunan etkisi prostaglandin ve nitrik oksit sentezini arttırarak mide üzerine koruyucu etkisi vardır [46]. Son dönemde ghrelinin insanlarda intravenöz uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe ettiği tespit edilmiştir [47].

8. Obestatin

23 aminoasitli bir hormon olup ghrelinle beraber aynı öncü molekülden mideden salgılanmaktadır [48]. İlk olarak Gronberg ghrelin ve obestatinin hücre içinde benzer veziküller içinde olduğunu ve yapısal olarak birbirlerine çok benzediğini göstermiştir [49] . Obestatin sadece gastrointestinal sistemde değil aynı zamanda dalak, meme, anne sütü ve plazmada da mevcuttur [50]. Bugüne kadar fonksiyonu hakkında çok yol katedilememiştir fakat özellikle gastrointestinal sistem ve beyin arasında açlık ve tokluk mekanizmasının düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ghrelinin tersine iştah azaltıcı bir etkisi olup yiyecek alımını azaltmakta, gastrik boşalma süresini yavaşlatmakta ve kilo alımını azaltmaktadır [51]. Bazı çalışmalar gıda alımı dışında hafızayı düzenlediğini [52], uyku düzenini sağladığını [53] , hücre proliferasyonun etkilediğini [54] , pankreatik enzim salgısını arttırdığını [55] , pankreatik B hücrelerinin yaşam süresini arttırdığı ve insülin sekresyonunu azalttığını göstermiştir [56].

9. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A (SAA) karaciğer kaynaklı bir akut faz reaktanı olup hasara verilen sistemik cevapta hasarlı hücreden çıkan kolesterolün tekrar sirkülasyona girmesi ve tekrar kullanılmasında görevlidir. Organ hasarı ile birlikte aktive olan makrofajlar ortaya çıkan kolesterolden zengin yıkım ürünlerini fagosite etmekte ve bunu köpük hücrelerine çevirmektedir. SAA nın HDL makrofaj bağlanmasında ve kolesterolün makrofaja gitmesinde rolü olduğu düşünülmektedir [57]. Aynı zamanda proinflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α) karaciğerden SAA salgılanmasını arttırmakta ve aynı şekilde SAA da makrofajlardan aynı sitokinlerin salgılanmasını arttırıcı bir etki göstermetedir [58,59].

Hiperglisemik durumlarda adipoz dokudan sentezlenir. HDL ile bağlanarak kolesterol metabolizmasında rol alır. Fagositik hücrelerin ve lenfositlerin adezyonunu ve kemotaksisini arttırır. Lipopolisakkaritler ve TNF- α ile stimüle edilir.

10. Omentin

Omentin yağ dokusunun visseral stroma damar hücrelerinden salgılanan yeni bir adipokindir [60]. İn vitro yapılan çalışmalarda rekombinant omentin uygulaması insan subkutan ve omentum yağ dokusunda insülin aracılı glukoz alımını arttırmaktadır. Yağ hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda insülin ve glukoz uygulamasının omentin sentezini azalttığı gösterilmiştir [61]. İnsan çalışmalarında ise plazma omentin konsantrasyonu tip 1 diyabetiklerde azalmış olup glukoz sindirimi ile ilişkili bulunmamıştır [62]. Obez hastalarda yapılan çalışmada plazma omentin seviyesi ve visseral yağ dokusundan omentin gen ekspresyonu düşük bulunmuştur [63]. Cai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada omentin sentezinin obezlerde azaldığını ve obeziteye tip 2 diyabet de eşlik ediyorsa bu düzeyin daha da düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar ışığında omentin düzeyi açlık insülin, BMI ve HOMA-IR ile ters orantılıdır [64].

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Gimble JM. "Adipose tissue-derived therapeutics" Expert Opin Biol Ther 2003;3(5):705-13.
2. Fukuhara A, Matsuda M, Nishinzawa M. "Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin", Science 2005; 307(5708): 426-30.
3. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin, Diabetologia 2006;49(11): 1909–14.
4. Chen M.P, Chung FM, Chang DM et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus, J Clin Endocr Metab 2005;91(1):295–9.
5. Hammarstedt A, Sopasakis VR, Gogg S et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones, J Clin Endocr Metab 2006;91(3):1181–4.
6. Meral C, Cekmez F, Pirgon O, Asya Tanju I, Metin Ipcioglu O, Karademir F, Gocmen I. The relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulin sensitivity markers in neonates after birth. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24(1):166-70.
7. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon O, Canpolat FE, Aydinöz S, Metin Ipcioglu O, Karademir F.Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. Eur Cytokine Netw 2011;22(1): 32-7.
8. Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, Pirgon O, Aydinoz S, Ceylan OM, Ipcioglu OM, Sarici SUIgf-I and visfatin levels in retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2012;49(2):120-4.
9. Meral C, Cekmez F, Vurucu S, Tascılar E, Pirgon O, Canpolat FE, Ipcioglu OM, Aydemir G, Aydınoz S.New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid.Eur Cytokine Netw 2011;22(2):118-22.
10. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, Çetinkaya M, Aydinoz S, Suleymanoglu S, Ipcioglu OM, Sarici SU Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance.Cytokine 2001;56(2):387-91.
11. Viengchareun S, Zennaro, MC, Pascual-Le Tallec L, Lombes M. "Brown adipocytes are novel sites ofexpression and regulation of adiponectin and resistin", FEBS Lett 2002; 532(3):345-50.
12. Yamauchi, T. "Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects", Nature 2003;423(6941):762-9.
13. Lihn AS, Pedersen SB , RichelsenB. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. Obesity Reviews 2005;6(1):13–21.
14. Cote M, Mauriege P, Bergeron J et al. Adiponectinemia in visceral obesity:

impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(3):1434–9.
15. Perseghin G, Lattuada G, Danna M. et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285(6):1174–1181.
16. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hypersulinemia J Clin Endocrinol Metab 2001;86(5):1930-5.
17. Cekmez F, Aydemir G, Aydinoz S, Pirgon O, Genc FA, Tunc T, Sarici SU. Low 25-hydroxyvitamin D level and adiponectin is associated with insulin sensitivity in large gestational age infants. Cytokine 2012;59(1):156-8.
18. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S et al: Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. J Biol Chem 2000;275(28):21061–7.
19. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. Cell Metab 2008;8(5):437-45.
20. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. Trends Pharmacol Sci 2006;27(4):190-4.
21. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling:a promising pathway from cloning to pharmacology. CellSignal 2005;17(4):415–26.
22. Cox CM, D_Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. Dev Biol 2006; 296(1):177–89.
23. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, Ercin CN, Gocmen I, Dogru T. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23(5):497-502.
24. Taşçilar ME, Cekmez F, Meral C, Pirgon O, Tanju IA, Canpolat FE, Abaci A, Tapan S, Eker I.Evaluation of adipocytokines in obese children with insulin resistance. Turk J Pediatr 2011;53(3):269-73.
25. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 2006; 339(1): 406-30.
26. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes 2008;57(2):372-7.
27. K. Hida J, Wada J, Eguchi H, Zhang M et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(30):10610–5.
28. Yamawaki, H. Vascular Effects of Novel Adipocytokines: Focus on Vascular Contractility and Inflammatory Responses. Biol Pharm Bull 2011;34(3):307-10.
29. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409(6818):307-12.
30. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. Eur J Endocrinol 2003;149(4):331-5.
31. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki M, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K, Ohta M. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. Clin Chim Acta 2004;339(1-2):57-63.
32. Yang J, Li M, Wu CY, Wang H, Xu QS, Deng JY. Reduced resistin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2003;83(17):1471-4.
33. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. Circulation 2005;111(7): 932-9.
34. Sundén-Cullberg J, Nyström T, Lee ML, Mullins GE, Tokics L, Andersson J, Norrby-Teglund A, Treutiger CJ.Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2007;35(6):1536-42.
35. Koch A, Gressner OA, Sanson E, Tacke F, Trautwein C. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. Crit Care 2009; 13(3): R95. doi: 10.1186/cc7925
36. Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, Aydinöz S, Aydemir G, Karademir F, Ipcioglu OM, Sarici SÜ. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. Eur Cytokine Netw 2011; 22(2):113-7.
37. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, Degerman E, Hoffstedt J, Nilsell K, Sniderman A, Arner P. Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin. Journal of Biological Chemistry 1999;274(26):18243-51.
38. Maslowska M, Vu H, Phelis S, Sniderman AD, Rhode BM, Blank D, Cianflone K. Plasma acylation stimulating protein, adipsin and lipids in non-obese and obese populations. European J Clin Investigations 1999;29(8): 679-86.
39. Kildsgaard J, Zsigmond E, Chan L, Wetsel RA. A critical evaluation of the putative role of C3adesArg (ASP) in lipid metabolism and hyperapobetalipoproteinemia. Molecular Immunology 1999;36(13-14):869-76.
40. Cianflone K, Zhang XJ, Genest J Jr, Sniderman A. Plasma acylation-stimulating protein in coronary artery disease. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 1997;17(7):1239–44.
41. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: For better or worse. Diabetes Metab 1997;30(1):13-9.
42. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(10):4753-8.
43. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, Kangawa K. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(1):6-9.
44. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. Gastroenterology 2001; 120(2):337-45.
45. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. Biochem Biophys Res Commun 2001;280(3):904-7.
46. Konturek PC, Brzozowski T, Pajdo R, Nikiforuk A, Kwiecien S, Harsch I, Drozdowicz D, Hahn EG, Konturek SJ. Ghrelin-a new gastroprotective factor in gastric mucosa. J Physiol Pharmacol 2004;55(2):325-36.
47. Der Lely, A.J., Ghigo, E. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6):3062-5.
48. Zhao CM, Furnes MW, Stenstrom B, et al. Characterization of obestatin- and ghrelinproducing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. Cell Tissue Res 2008;331(3):575-87.
49. Gronberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands. J Histochem Cytochem 2008;56(9):793-801.
50. Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R et al. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. Nutrition 2008;24(7-8):689-93
51. Ariysu H, Takaya K, Tagami T. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(10):4753-8.
52. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. Biochem Biophys Res Commun 2007;352(4):907-12.
53. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. Neurosci Lett 2006;404(1-2):222-6.
54. Camiña JP, Campos JF, Caminos JE et al. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. J Cell Physiol 2007;211(1):1-9.
55. Kapica M, Zabielska M, Puzio I, et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats – preliminary results. J Physiol Pharmacol 2007; 58(Suppl 3):123-30.
56. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, et al. Inhibitory effect of obestatin on glucose-induced insulinsecretion in rats. Biochim Biophys Res Commun 2008;369(3):969-72.
57. Tam SP, Kisilevsky R, Ancsin JB. Acute-phase-HDL remodeling by heparan sulfate generates a novel lipoprotein with exceptional cholesterol efflux activity from macrophages. PLoS ONE 2008;3(12):3867.
58. Okamoto H, Katagiri Y, Kiire A, Momohara S, Kamatani N. Serum amyloid A activates nuclear factor-kappaB in rheumatoid synovial fibroblasts through binding to receptor of advanced glycation end-products. J Rheumatol 2008;35(5):752-6.
59. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. Biochem J 1998;334(Pt 3):489–503.
60. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. Biochim Biophys Acta. 2005;1732(1-3):96-102.
61.Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;290(6):1253-61.
62.Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeva HS. Omentin-1, a Novel Adipokine, Is Decreased in Overweight Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome: Ex Vivo and In Vivo Regulation of Omentin-1 by Insulin and Glucose. Diabetes 2008;57(4):801–8.
63. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin Plasma Levels and Gene Expression are Decreased in Obesity. Diabetes 2007;56(6):1655–61.
64. Cai RC, Wei L, DI JZ, Yu HY, Bao YQ, Jia WP. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2009;89(6):381–84.