



Yeni Adipositokinlerin Vasküler Kontraktilite ve İnflamatuvar Yanıtlar Üzerine Etkileri

The Effects of Novel Adipocytokines on Vascular Contractility and Inflammatory Responses

Zeliha BAYRAM¹, Sadi Satılmış ÖZDEM²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Birimi, Ankara, Türkiye
²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Zeliha BAYRAM
T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,
Klinik Araştırmalar Birimi,
Ankara, Türkiye
E-posta: zelihabayram@hotmail.com

ÖZ

Adipoz dokunun majör aktif bir endokrin organ olduğu ve “adipositokinler” olarak adlandırılan çok sayıda biyoaktif maddeleri salgıladığı belirlenmiştir. Adipoz doku kökenli adipositokinleri; “İyi Adipositokinler (Örn; Adiponektin)” ve “Kötü Adipositokinler (Örn; Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), Monosit kemoatraktan protein-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1)” olarak iki gruba ayırabiliriz. Obez kişilerde iyi adipositokinlerin kan konsantrasyonları azalırken, kötü adipositokinlerin kan konsantrasyonları ise artmaktadır. Bu iki adipositokin türü arasındaki denge, diyabetle ilişkili vasküler fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, ateroskleroz gibi obezite ile ilişkili vasküler komplikasyonları önleyerek ya da alevlendirerek vasküler sistemi etkileyebilir. Son zamanlarda yukarıda belirtilen klasik adipositokinlerin yanı sıra, birkaç yeni adipositokin de keşfedilmiştir. Bunlar; Omentin, Visfatin, Nesfatin, Vaspin ve Chemerin'dir. Bu yeni adipositokinlerin kan konsantrasyonları ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklar arasındaki bağlantı araştırılmaya başlanmıştır. Vasküler kontraktilite kan basıncının belirlenmesinde en önemli etkenlerden; vasküler inflamatuvar yanıt ya da hasar ise vasküler hastalıklar için erken dönem patolojik özelliklerden biridir. Bu derlemede, yeni adipositokinlerin vasküler kontraktilite ve inflamatuvar yanıtlar üzerine olan etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Adipositokinler, Adipoz doku, Chemerin, İnflamatuvar yanıt, Nesfatin, Omentin, Vasküler kontraktilite, Vaspin, Visfatin

ABSTRACT

Adipose tissue is now recognised to be a major active endocrine organ that releases a wide range of bioactive substances named as “adipocytokines”. Adipose tissue-derived adipocytokines can be divided into two groups; “good adipocytokines” (for example: adiponectin) and “bad adipocytokines” (for example: tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6, monocyte chemoattractant protein 1, and plasminogen activator inhibitor-1). The blood concentrations of good adipocytokines may diminish, while those of bad adipocytokines may increase in obese subjects. The balance between the actions of these two types of adipocytokines could play important roles on the vascular system to prevent or exacerbate obesity-related vascular complications such as diabetes-related vascular dysfunction, hypertension, and atherosclerosis. Recently, in addition to the ‘classic adipocytokines’ described above, several novel adipocytokines, namely omentin, visfatin, nesfatin, vaspin, and chemerin have been discovered and the associations between their blood concentrations and obesity-related metabolic diseases have been comprehensively investigated. Vascular contractility is one of the most important determinants for blood pressure and vascular inflammatory response/injury is one of the early pathogenic features of vascular diseases. The effects of novel adipocytokines on vascular contractility and inflammatory responses were summarized in this review.

Key Words: Adipocytokines, Adipose tissue, Chemerin, Inflammatory responses, Nesfatin, Omentin, Vascular contractility, Vaspin, Visfatin

Geliş tarihi \ Received : 31.12.2015
Kabul tarihi \ Accepted : 25.01.2016

GİRİŞ

Adipoz (yağ) doku, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Adipoz doku, hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Adipoz dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma ve termogenezis fonksiyonlarına ek olarak adiposit ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapıları moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir (1). Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmayıp birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Bugüne kadar tanımlanan adipositokinlerin obezite ve metabolik sendroma katkıları öngörülmekle birlikte, patogenezdaki karmaşık ilişkiler ağı tam olarak açıklanamamaktadır (2).

Adipoz dokudan salınan adipositokinleri iki gruba ayırabiliriz.

1. İyi Adipositokinler (Örn; Adiponektin)
2. Kötü Adipositokinler (Örn; Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), Monosit kemoatraktan protein-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1)

Obez kişilerde iyi adipositokinlerin kan konsantrasyonları azalırken, kötü adipositokinlerin kan konsantrasyonları ise artmaktadır (3).

Bu iki adipositokin türü arasındaki denge, diyabetle ilişkili vasküler fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, ateroskleroz gibi obezite ile ilişkili vasküler komplikasyonları önleyerek ya da alevlendirerek vasküler sistemi etkileyebilir. Son zamanlarda yukarıda belirtilen klasik adipositokinlerin yanı sıra, birkaç yeni adipositokin de tanımlanmıştır. Bunlar; Omentin, Visfatin, Vaspin, Nesfatin ve Chemerin'dir. Bu yeni adipositokinlerin kan konsantrasyonları ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar arasındaki bağlantı araştırılmaya başlanmıştır (3).

Vasküler kontraktilite kan basıncının belirlenmesinde en önemli etkenlerden; vasküler inflamatuvar yanıt ya da hasar ise vasküler hastalıklar için erken dönem patolojik özelliklerden biridir. Bu nedenle bu derlemede yeni adipositokinlerin izole vasküler yanıtlar ve düz kas inflamatuvar yanıtı/hasarı üzerine olan etkileri üzerinde durulmuştur. Ayrıca bu bulgular ışığında yeni adipositokinlerin iyi ya da kötü adipositokinler grubuna girip girmediği konusunda bir fikir sahibi olunabilir. Böylece metabolik vasküler bozuklukların tedavisi için yeni ilaç hedefleri belirlenebilir.

A. YENİ ADİPOİTOKİNLERİN VASKÜLER KONTRAKTİL REAKTİVİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Daha önce yapılan çalışmalarda adipositokinlerin izole kan damarlarının kontraktil reaktivitesini potansiyel olarak etkileyebileceği gösterilmiştir. Örneğin adiponektin, izole kan damarlarında nitrik oksid (NO)-aracılı endotel bağımlı vazodilatasyon oluşturmaktadır. Benzer şekilde leptin'in de izole kan damarlarında NO-aracılı endotel bağımlı gevşeme yanıtları oluşturduğu gösterilmiştir. Zıt olarak resistin izole kan damarları kontraktilitesi üzerine etki göstermezken, spesifik olarak insülin-aracılı endotel bağımlı gevşeme yanıtını inhibe ettiği bildirilmiştir.

Kilo artışı ve/veya obezitenin hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yeni adipositokinlerin kan damarlarının kontraktil reaktivitesini direkt etkileyerek kan basıncı kontrolünde önemli roller oynayabileceği düşünülebilir.

1. Omentin'in İzole Kan Damarları Kontraktilitesi Üzerine Etkileri

Omentin, 2005 yılında keşfedilmiş olan 313 aminoasitlik bir adipositokindir. İnsan adipositlerinde insülin aracılı glikoz transportunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Visseral adipoz dokuda subkutan adipoz dokuya oranla daha yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Kan konsantrasyonu, fazla kilolu ve obezlerde azalırken, obez kişilerde kilo kaybı ile birlikte omentin kan konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir. Omentin aynı zamanda endotelial lektin HL-1 (yenidoğanların ince bağırsağında eksprese edilen bir intestinal laktoferrin reseptörü) olarak ve intestinal paneth hücrelerinde eksprese edilen intelektin-1 olarak da bilinmektedir. İzole sıçan aortuna önceden omentin uygulanmasının noradrenalin ile oluşan konsantrasyon bağımlı kasılmaları inhibe ettiği bildirilmiştir. Aort ve mezenter arterlerde omentin'in NO-aracılı endotel bağımlı gevşeme yanıtları oluşturduğu gösterilmiştir. Omentin ile oluşan NO üretiminin endotelial NO sentaz (eNOS) aktivasyonuna bağımlı olarak gerçekleştiği, fosfoinozitol-3-kinaz-Akt (PI3K/Akt) ve tirozin kinaz aracılı olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar ve obezite arasındaki ilişkiyi kısmen açıklayabilir (4).

2. Visfatin'in İzole Kan Damarları Kontraktilitesi Üzerine Etkileri

Visfatin 2005 yılında keşfedilmiş bir adipositokindir. Visfatin'in insülin reseptörlerinin stimülasyonu aracılığı ile glikoz düşürücü ve insülin benzeri aktiviteler oluşturduğunun bildirilmesine karşın daha sonra yapılan çalışmalarda visfatin'in biyolojik etkilerine insülin reseptörlerinin aracılık etmediği gösterilmiştir. Visfatin'in kan konsantrasyon-

ları visseral yağ birikimi olan obez kişilerde artmaktadır. Aynı zamanda egzersiz ile kilo kaybı sonucu kan visfatin konsantrasyonlarının azaldığı da bildirilmiştir. Buna karşın obez kişilerde sağlıklı ve obez olmayan kişilere göre visfatin kan konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (3).

Visfatin aynı zamanda pre-B-hücre koloni artırıcı faktör olarak da bilinmektedir ve B hücre farklılaşmasını stimüle etmektedir. Visfatin'in izole sıçan damarlarındaki etkilerinin incelendiği bir çalışmada sıçan aortunda noradrenalin ile oluşan konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (5). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise sıçan aort ve mezenter arterinde direkt olarak NO-aracılı endotel bağımlı gevşeme yanıtları oluşturduğu gösterilmiştir. Visfatin ile oluşan NO üretiminin PI3K/Akt/eNOS yolağının aktivasyonu aracılığı ile olduğu ve insülin reseptörlerinden bağımsız olduğu da gösterilmiştir (6).

3. Nesfatin'in İzole Kan Damarları Kontraktilitesi Üzerine Etkileri

Nesfatin-1, nükleobindin 2 (NUCB2) kökenli bir peptiddir. 2006 yılında hipotalamusta keşfedilmiştir. Fare ve insan adipositlerinde de nesfatin ekspresyonunun olduğu gösterilmesi ile nesfatin'in yeni bir adipositokin olduğu ileri sürülmüştür. Nesfatin-1 ekspresyonunun yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde arttığı ve kan nesfatin-1 düzeylerinin insanlarda vücut kitle indeksi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Nesfatin-1'in sıçanlara intraserebroventriküler, farelere intraperitoneal injeksiyonu ile hipotalamustaki melanokortin-3/4 reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla yiyecek ve su alımının azaldığının gözlenmesi anoreksijenik bir hormon olabileceğini akla getirmektedir. Nesfatin'in sıçanlara intraserebroventriküler enjeksiyonu ile melanokortin 3/4 reseptörleri aracılığı ile sempatik aktivasyon sonucu arteriyal kan basıncının arttığı gösterilmiştir. Sıçan aort ve mezenter arterlerinde Nesfatin-1'in tek başına bazal kontraktilite üzerine ve önceden Nesfatin-1 uygulanması ile agonistle indüklenen vasküler reaktivite üzerine de bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Nesfatin-1'in gevşetici agonistlerle indüklenen vasküler reaktivite ve in vivo kan basıncı üzerine etkisinin belirlenebilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır (7).

B. YENİ ADİPOİTOKİNLERİN VASKÜLER İNFLAMATUVAR YANITLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Bilindiği gibi obezite ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Vasküler endotelial ve düz kas inflamatuvar yanıt/hasarı aterosklerozun erken döneminde gözlenen patojenik özelliklerindedir. Daha önce yapılan çalışmalarda adipositokinlerin vasküler inflamatuvar durumu potansiyel olarak etkileyebileceği bildirilmiştir. Örneğin; tümör nekroze

edici faktör-alfa (TNF- α) aterosklerozu da içeren çeşitli vasküler hastalıklardan sorumlu olan bir pro-inflamatuvar sitokindir. Buna karşın adiponektin'in vasküler hastalıklara karşı koruyucu anti-inflamatuvar bir adipositokin olduğu bildirilmiştir. Yeni adipositokinlerin ise vasküler hücrelerde pro-inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar olup olmadıkları hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.

1. Omentin'in Vasküler Endotelial İnflamatuvar Yanıtlar Üzerine Etkileri

Kan omentin konsantrasyonlarının obez kişilerde azalmış olduğunun bildirilmesi ile omentin'in vasküler inflamatuvar durum üzerine olan etkisiyle, aterosklerozun ilerlemesi ya da önlenmesinde bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Omentin'in insan umbilikal ven endotel hücrelerinde (HUVEC) TNF- α ile indüklenen inflamatuvar yanıtlar üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada omentin'in 5'-AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aracılı eNOS fosforilasyonu ile NO üretimine neden olabileceği ve omentin kökenli NO'nun TNF- α aracılı siklooksijenaz-2 indüksiyonunu, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonunu baskılayarak inhibe edebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, omentin ile aktive olan AMPK'nın direkt olarak p38 aracılı e-selektin oluşumunu inhibe ederek lenfositlerin vasküler endotel hücrelere adezyonunu engellediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar da en azından kısmen ateroskleroz gibi obezite ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (4).

2. Vaspin'in Vasküler Endotelial İnflamatuvar Yanıtlar Üzerine Etkileri

Vaspin (viseral adipoz doku-kökenli serin proteaz inhibitörü) 395 aminoasit içeren 2005 yılında keşfedilmiş serin proteaz inhibitör ailesinden olan bir adipositokindir. Vaspin, obezite ile ilişkili bir tip 2 diyabetik hayvan modeli olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanların visseral beyaz adipoz dokularında keşfedilmiştir. Vaspin'in yüksek yağ ve şekerli diyeti uygulanan obez farelere verilmesi ile glikoz toleransı ve insüline duyarlılığının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca vaspin'in mezenterik ve derialtı beyaz adipoz dokularda leptin, resistin ve TNF- α gibi inflamatuvar adipositokinlerin ekspresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi vaspin'in antiinflamatuvar bir rol üstlenebileceğini ortaya çıkarmaktadır. OLEFT sıçanlarda kan vaspin konsantrasyonları obezite, vücut ağırlığı ve insülin direnci durumlarında artmasına karşın diyabetin kötüleşmesi ile azalmaktadır. İnsanlarda kan vaspin konsantrasyonlarının zayıf kişilere göre aşırı kilolu ve/veya obez kişilerde arttığı gözlenmiştir. Ayrıca kan vaspin düzeylerinin hem obez olmayan hem de obez tip 2 diyabetik hastalarda yüksek olduğu bildirilmiştir. Vaspin'in HUVEC'lerde bazal durumda ve TNF- α ile indüklenen inflamatuvar yanıtlar üzerine etkisinin incelendiği bir

çalışmada, hem bazal hem de TNF- α ile indüklenen inflamatuvar durumda hemen hemen hiç etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Buna karşın vaspin'in vasküler düz kas hücre kültürlerinde bazal inflamatuvar durum üzerine hiçbir etkisinin olmayabileceği ancak TNF- α ile indüklenen bir adezyon molekül ekspresyonunu ve sonrasında oksidatif stres bağımlı nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aktivasyonunun baskılanmasıyla lenfosit adezyonunu inhibe edebileceği gösterilmiştir. Böylece vaspin'in vasküler düz kas hücre inflamasyonuna yatkın durumlarda olası inhibitör bir rol oynayabileceği söylenebilir (3).

3. Chemerin'in Vasküler Endotelial Inflamatuvar Yanıtlar Üzerine Etkileri

Chemerin 2007 yılında keşfedilen 131-137 aminoasit içeren yeni bir adipositokindir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin adipositlerinde chemerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Chemerin adiposit farklılaşması sırasında oluşmakta ve adipositlerde insülin ile stimüle edilen glikoz uptake'ini artırmaktadır. İnsanlarda kan chemerin konsantrasyonlarının vücut kitle indeksi, trigliserit düzeyleri ve kan basıncı gibi çeşitli metabolik sendrom faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kan chemerin konsantrasyonlarının aşırı obez hastalarda arttığı da bildirilmiştir. Chemerin, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün hücreler için bir kemoatraktan faktör olarak bilinmektedir. Chemerin'in etkilerine spesifik bir inhibitör G proteini ile kenetli reseptör olan kemokin-benzeri reseptör 1 (CMKLR1)'in aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu reseptörün makrofajlar, dendritik hücreler ve adipositlerde eksprese edildiği de gösterilmiştir. Ayrıca CMKLR1'in vasküler endotel hücrelerinde de eksprese olduğu ve bu reseptörün ekspresyon düzeylerinin TNF- α , IL-1 β ya da IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerle düzenlenebileceği ve bu şekilde chemerin'in vasküler endotel hücrelerinin inflamasyonunda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Chemerin'in HUVEC'lerde bazal inflamatuvar durum üzerine etkisinin olmayabileceği ancak, PI3K/Akt/eNOS yoluyla aracılığı ile NO üretimini indükleyebileceği bildirilmiştir. Chemerin'in bu yol aracılığı ile TNF- α aracılı vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) oluşumunu

inhibe ettiği ve sonrasında p38 ve NF- κ B sinyallerinin aktivasyonunun baskılanması ile lenfosit adezyonunu önleyebileceği bildirilmiştir (3, 8).

4. Visfatin'in Vasküler Endotelial Inflamatuvar Yanıtlar Üzerine Etkileri

Visfatin'in VCAM-1 ve interselüler hücre adezyon molekül-1 ekspresyonunu indükleyerek bu adezyon molekülleri aracılığı ile oksidatif stres bağımlı NF- κ B aktivasyonu sonucu vasküler endotelial inflamasyona aracılık edebileceği bildirilmiştir. Monositlerde visfatin'in pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF- α , interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinleri indükleyerek inflamatuvar yanıtlara aracılık edebileceğinin bildirilmesine karşın daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanan visfatin'in anti-inflamatuvar bir sitokin olan interlökin-10 (IL-10) ekspresyonunu da artırabileceği gösterilmiştir. Visfatin'in PI3K/Akt ve ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2 sinyal yollarının aktivasyonu aracılığı ile vasküler endotelial büyüme faktörü ve matris metalloproteinazların üretimiyle endotelial proliferasyonu ve kapiller tüp oluşumunu stimüle ettiği ve p38 ve ERK1/2 sinyallerinin aktivasyonu ile vasküler düz kas hücre büyümesini de stimüle ettiği gösterilmiştir (8).

SONUÇ

Sonuç olarak; omentin'in vasküler inflamasyonu inhibe etmesi ve vazodilatasyon oluşturması sebebiyle iyi adipositokinler sınıfına girebileceği söylenebilir. Benzer şekilde vaspin ve chemerin de vasküler inflamatuvar yanıtları inhibe ettikleri için iyi adipositokinler olarak düşünülebilir ancak bu adipositokinlerin izole kan damarları üzerinde fizyolojik etkilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Buna karşın nefatin-1'in iyi ya da kötü bir adipositokin olup olmadığını şu andaki bilgilerimize göre söyleyemeyiz. Ayrıca visfatin'in vasküler inflamasyonu stimüle etmesi ancak vazodilatasyon oluşturması sebebiyle iyi ya da kötü adipositokinler sınıfına girip giremeyeceği konusu da belirsizdir. Bu adipositokinlerin vasküler fonksiyonlar üzerinde etkilerini incelemek için ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3:705-13.
2. Görar S, Çulha C, Demir YD, Serter R, Aral Y. Visfatin: Obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisi. *Türk Jem* 2010;14:35-8.
3. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull* 2011;34(3):307-10.
4. Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: A novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010;20(5):143-8.

5. Yamawaki H, Hara N, Okada M, Hara Y. Visfatin causes endothelium-dependent relaxation in isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383:503-8.
6. Vallejo S, Romacho T, Angulo J, Villalobos LA, Cercas E, Leivas A, Bermejo E, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *PLoS One* 2011;6(11):e27299.
7. Stengel A, Taché Y. Minireview: Nesfatin-1--an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology* 2011;152(11):4033-8.
8. DeClercq V, Enns JE, Yeganeh A, Taylor CG, Zahradka P. Modulation of cardiovascular function by adipokines. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013;13(1):59-72.

