

## Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin

*New adipokines: Leptin, Adiponectin and Omentin*

Gülali Aktaş<sup>1</sup>, Mustafa Şit<sup>2</sup>, Hikmet Tekçe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

### Özet

Yağ dokusu günümüzde enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Salgıladığı adipokinler beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Leptin, çevresel etmenler ve genler beraberce vücut yağ miktarını düzenlemektedirler. Leptin molekülünün şu ana kadar iştah, vücut ağırlığı, enerji dengesi ve bir takım nöroendokrin fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yağ dokusundan salgılanan adiponektini kodlayan gen 3. kromozom üzerinde olup bulunduğu loküs tip 2 diyabet ve vücut yağlanmasından sorumlu tutulan loküse yakındır. Obez bireylerde omentin 1'in hem yağ dokusundaki gen ekspresyonu ve hem de plazma seviyeleri azalmaktadır. Bel çevresi, vücut kitle indeksi ve leptin seviyeleri gibi obezite ile ilişkili markerlar ile omentin seviyesi ters orantılıdır. Adiponektinin anti-aterojenik ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri mevcuttur. Bu nedenle yağ dokusu kökenli bu adipokinleri hedef alan ilaç tedavileri insülin duyarlılığını artırabilir ayrıca aterosklerozla karşı koruyucu etki gösterebilir.

### Abstract

Adipose tissue is now considered as an important part of energy metabolism. Adipokines secreted by adipose tissue play decisive role in many physiological process such as energy balance, insulin and glucose metabolism, lipid metabolism, regulation blood pressure, vascular remodeling, coagulation and inflammation. The amount of body fat organized by leptin, environmental factors and genes together. Leptin molecule was found to be associated with appetite, body weight, energy balance and a number of neuroendocrine functions so far. The gene encoding adiponectin is located in a loci in chromosome 3 which is close to the locus considered responsible for type 2 diabetes and steatosis. Gene expression of omentin-1 and plasma levels of omentin decreased in obese subjects. Obesity related markers such as, waist circumference, body mass index and leptin levels are negatively correlated with plasma omentin levels. Adiponectin has anti-atherogenic and insulin sensitizing effects. Therefore, drugs targeting adipokines that derived from adipose tissue may increase insulin sensitivity and may also have protective effect against atherosclerosis.

**Anahtar Kelimeler:** Adipokin, leptin, adiponektin, omentin

**Keywords:** Adipokine, leptin, adiponectin, omentin

### Giriş

Önceleri sadece trigliseridler için bir depo veya serbest yağ asidi kaynağı olarak görülen yağ dokusu, günümüzde, salgıladığı pek çok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (1). Yağ dokusundaki olgun adipositlerin endokrin bir organ olduğu ve çeşitli medyatörler salgılayarak pek çok metabolik reaksiyonlarda rol aldığı bildirilmiştir (2).

Beyaz yağ dokusundan salgılanan bu aktif medyatörlere adipokin adı verilmektedir. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Bu peptidlerden bazıları TNF-alfa, IL-6, resistin,

leptin, adiponektin, vaspin, visfatin ve omentindir. Günümüzde bilim adamları bu moleküllerle giderek artan bir oranda ilgilenmektedirler. Adipokinlerin öncelikle obeziteyle ve obezite ile alakalı patolojik süreçlerle ilişkisi tanımlanmıştır. Son yıllarda ise immun sistem ve inflamatuvar cevap gibi değişik fizyolojik mekanizmalarla alakalı adipokinler de tanımlanmış ve pek çok araştırmaya konu olmuştur.

Adiponektin, visfatin, resistin ve leptin gibi adipokinler immun sistem ve inflamatuvar olaylarda medyatör olarak karşımıza çıkmaktadır. Adiponektin ve leptin gibi adipokinler ayrıca obezitede rol oynarlar. Bu derlemede daha çok, insülin metabolizması ile ilişkilendirilen omentin, adiponektin ve leptin üzerinde durulacaktır.

### İletişim Bilgisi / Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Gülali Aktaş, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 14280 Gökkyö / Bolu

E-mail: draliaktas@yahoo.com

Tel: +90 374 253 46 56

Geliş tarihi / Received: 26.08.2012

Kabul tarihi / Accepted: 21.09.2012

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

## Leptin

Vücut yağ miktarı ile serum leptin seviyesi doğru orantılı olup obez bireylerde leptin seviyeleri artmıştır (3). Leptin, çevresel etmenler ve genler beraberce vücut yağ miktarını düzenlemektedirler (4). Tıpkı insülin direncinde olduğu gibi obez bireylerde leptin direnci de söz konusudur. Diyet ile kilo veren insanlarda plazma leptin seviyelerinin de azaldığı saptanmıştır (3).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ob/ob farelerde obeziteden sorumlu gen tanımlanmıştır (5). Ob geninin kodladığı proteine leptin adı verilmiştir. Ancak beşyüz obez hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların hiçbirinde ob mutasyonu saptanamamıştır (6). Leptin geninde homozigot bir mutasyon saptanan bazı morbid obez bireylerin serumlarında leptin tespit edilememiştir (7).

Leptin, yağ hücrelerinde üretilip kan dolaşımına salgılanır. 16 kilodalton ağırlığındadır. Yağ hücrelerindeki üretimini IL-6 artırırken, TNF-alfa azaltmaktadır (8). Leptin molekülünün keşfedilmesiyle obezite ve onun yol açtığı metabolik sorunlar daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır.

Düşük leptin kilo alımını uyarıcı bir etkidir. Belki de sadece diyet ile kilo vermeye çalışmanın sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanması bu nedendir. Anorexia nervroza tanılı hastalar incelendiğinde leptin seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (9). Bu hastaların normal beslenmeye başlamasıyla leptin seviyeleri artmaktadır. Leptin hipotalamustaki reseptörüne bağlanarak nöropeptid Y ve agouti ilişkili protein aktivitelerini azaltır. Böylece pro-opiomelanokortin ve kokain-amfetamin ilişkili protein nöronal aktivitesi artarak iştah azalmış olur (10). Hipotalamustaki leptin sinyalinde veya fonksiyonlarında bir defekt oluşması obeziteye yol açabilir. Leptin eksikliği bulunan farelerde obezite, insülin direnci ve kısırılık saptanmış, kalori kısıtlaması ile düzelmeyen bu klinik durumlar dışarıdan leptin verilmesiyle düzelmiştir (11).

Leptin molekülünün şu ana kadar iştah, vücut ağırlığı, enerji dengesi ve bir takım nöroendokrin fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Leptin pankreatik insülin sekresyonunu azalt-

makta (12), yağ dokusu ve iskelet kaslarında lipolizi artırmaktadır (13). Leptinin insanlarda üreme fonksiyonlarıyla da ilişkisi vardır. Literatürde leptin geninde mutasyon saptanan ileri derecede obez akrabalarda aynı zamanda üreme bozuklukları bulunduğu bildirilmiştir (14). Dört-beş dekad önce genetik olarak leptin eksikliği olan farelerin obeziteye yatkın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca farelerde leptini veya leptin reseptörünü kodlayan genlerdeki homozigot mutasyonların morbid obeziteye, hiperfajiye ve enerji tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. İnsanlarda tanımlanan leptin eksikliği de erken obeziteyle ilişkilidir (7). Leptin genindeki mutasyonlar ile obezite arasında ortaya konan ilişki, leptinin kilonun düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. İnsan çalışmalarında 4 hafta boyunca günlük uygulanan leptin, anlamlı kilo azalmasına yol açar (15). Ob/ob farelere rekombinant leptin verildiğinde farelerin gıda alımında azalma ve enerji tüketimlerinde artma gözlenmiş (16), hatta literatürde ileri derecede obez olan 3 çocuğun rekombinant leptin ile başarıyla tedavi edildiği rapor edilmiştir (17).

Leptin, etkilerini leptin reseptörü adı verilen bir transmembran reseptörüne bağlanarak gösterir (18). Leptin reseptöründe mutasyon saptanan kemirgenler ve insanlar leptinin iştah azaltıcı etkisine dirençlidir (19). Literatürde insanlarda morbid obezite ile ilişkili olarak leptin reseptör gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyon için homozigot olan bireylerde obezitenin yanında pubertal gelişimin olmadığı ve büyüme hormonu ve tirotropin salgılarının azaldığı gösterilmiştir (14). Bu durum leptinin insanda sadece yağ dokusu ve iştahla değil, aynı zamanda başka endokrin fonksiyonlarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bazı obez insanlarda leptin seviyelerinin yüksek olarak tespit edilmesiyle literatüre leptin direnci kavramı girmiştir. Kemirgenlerde leptin geninin aşırı ekspresyonu ile iştah ve kiloda azalma saptanırken insan çalışmalarında ancak çok yüksek doz günlük rekombinant leptin uygulaması, o da sadece bazı subgruplarda kiloda azalma temin edebilmiştir (20). Bu nedenle leptinin vücut fonksiyonlarında önemli bir rolü olduğu ancak her derde deva bir ilaç da olmadığı görüşü benimsenmiştir.

İnsülin direnci hem leptin direnci hem de leptin eksikliği olan kemirgenlerde tespit edilmiştir (19). Leptin eksikliği olan farelere leptin uygulandığında kilo azalmasından bile önce insülin direncinin azaldığı gözlenir. Leptin yağ asitlerinin yıkımını artırmak ve yağ dokusu dışındaki dokularda yağ birikimini önlemek suretiyle insülin duyarlılığını artırmaktadır (21). Leptine dirençli obez bireyler dışında leptin uygulanması ile insülin direncinin hafifletilebileceği bildirilmektedir (22).

Yaklaşık vücut ağırlığının %5 kadarı kilo verme ile obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarında büyük oranda azalma sağlanmaktadır (23). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda leptinin glukoz metabolizmasını kilo verdirici etkilerinden bağımsız olarak artırabildiği gösterilmiş ve ilerleyen yıllarda muhtemelen tip 2 diyabet tedavisinde de kullanılabileceği iddia edilmiştir (16).

Leptin de tıpkı CRP gibi NO sentetaz enziminin üretimini artırır ve endotelde reaktif oksijen radikallerinin artmasına neden olur (24). Vas-küler düz kas ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder (25). Platelet agregasyonunu artırıcı (24) ve monosit-koloni stimülan faktör (M-CSF) salınımını artırmak suretiyle makrofajlar üzerine de etkileri mevcuttur (26). Bunlardan başka yüksek glukoz seviyeleri varlığında makrofaj içi kolesterol birikimini ve anjiogenezi uyarır (27). Leptin, sempatik tonusu artırmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında leptin eksikliği olan hayvanlar daha düşük kan basıncına sahiptir (28).

### Adiponektin

Değişik araştırmacılarca 1990'lı yıllarda kompleman faktörlerinden C1q ile homoloji gösteren yağ dokusu kaynaklı bir peptid izole edildi. Adiponektin adı verilen bu molekülün mRNA'sı yağ hücrelerinde güçlü bir şekilde eksprese edilmekteydi. Yağ dokusundan salgılanan adiponektini kodlayan gen 3. kromozom üzerindedir. Bulunduğu loküs tip 2 diyabet ve vücut yağlanmasından sorumlu tutulan loküse yakındır. AdipoR1, ve adipoR2 adında 2 reseptörü tanımlanmıştır (29). Steroidler ve TNF-alfa yağ dokusundaki adiponektin gen ekspresyonunu negatif etkilerken insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) pozitif etkilemektedir (30).

Adiponektinin invitro olarak endotele monosit adezyonunu inhibe etmek ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engellemek gibi antiaterojenik etkileri mevcuttur (31). Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı olan olguların adiponektin seviyelerinin normal populasyondan düşük olduğu saptanmıştır (31). Bu bulgular adiponektinin anti-aterosklerotik etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer pek çok adipokinin aksine insülin direnci olan durumlarda ve obezitede adiponektinin serum konsantrasyonu azalmıştır. Adiponektin yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artıran bir meloküldür (32). Adiponektin hepatic glukoz üretimini azaltır ve insülinin karaciğerdeki etkilerini potansiyalize eder ve böylece insülin duyarlılığını artırır (33). Benzer şekilde, hayvan modellerinde de adiponektinin hepatic insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (34). Adiponektin, fosfoenol piruvat karboksikinas, glukoz-6-fosfataz gibi glukoneojenik enzimlerin aktivitelerini azaltırken, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırmaktadır (35).

Maymunlarda obezite ve yaşlılıkla ilişkili olarak insülin direnci gelişirken adiponektin seviyelerinde azalma gözlenir (36). Obez insanlarda da adiponektin seviyelerinde düşüş izlenir. İnsülin direnci ve yüksek duyarlıklılı CRP arttıkça adiponektin düzeyleri azalmaktadır (37). Literatürde yüksek adiponektin seviyesi olan bireylerde tip 2 diyabet gelişme riskinin adiponektin seviyeleri düşük olan kişilerden daha az olduğu bildirilmektedir (38). Kilo verme, diyet, tiazolidinedion tedavisi gibi insülin duyarlılığını arttıran girişimler plazma adiponektin düzeylerini artırmaktadır (39).

Tiazolidinedionlar PPAGy aktivasyonu ile adiponektin geninin ekspresyonunu ve serum seviyelerini artırırken (40), TNF $\alpha$  ve IL-6 adiponektin gen ekspresyonunu yağ dokusu biyopsi spesmenleri ve kültürlerinde etkin bir biçimde inhibe etmektedirler (41). Araştırmacılar TNF $\alpha$  ve IL-6'nın insülin direnciyle olan ilişkisini adiponektin üzerinden gerçekleştirdiklerini bildirmektedirler (19). Literatürde adiponektin uygulanması ile hem obezite hem de diyabet modellerinde insülin direncinin azaldığı tespit edilmiştir (42).



Adiponektin eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalar, bu adipokinin ateroskleroz ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri olduğunu desteklemektedir (43).

Leptine benzer şekilde adiponektin de etkisini kaslarda yağ asidi oksidasyonunu artırarak göstermektedir (35). Adiponektin karaciğerde ve yağ dokusunda da benzer enzim aktivasyonlarına yol açar ve hepatik glukoz üretimini azaltıp periferik glukoz kullanımını artırır (35). Etkilerini daha çok kaslarda adipo R1 ve karaciğerde adipo R2 adı verilen reseptörleri üzerinden gerçekleştirir (29).

### Omentin

Omentin, diğer bir adıyla inteletin, ilk olarak intestinal paneth hücrelerinden izole edilmiştir. Ardından kalp, akciğer, ovaryum ve plasentada eksprese edilen omentinin (44), daha sonra yağ dokusunda da eksprese edildiği saptanmıştır (44). Ayrıca omentin molekülünün subkutan yağ dokusuna kıyasla viseral yağ dokusunda daha fazla ve selektif olarak eksprese edildiği görülmüştür (45).

Umbilikal kord kanında yüksek omentin seviyeleri saptanmıştır. Fetal yağ ve kas dokularının glukoz uptake'inde insülin önemli bir yere sahiptir. Omentinin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi olması ve kord kanındaki yüksek omentin seviyeleri nedeniyle omentinin fetal büyümeyi uyarıcı etkisi olduğu iddia edilmektedir (46). Omentin diğer bazı dokulardan da izole edilmiştir ve inteletin(47), intestinal laktoferrin reseptör (48) ve endotelial lektin (49) olarak da adlandırılmıştır.

Akt bir serin / treonin protein kinazdır. Glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi önemli bazı hücrel olaylarda ikincil haberci olarak rol oynamaktadır. İnsan yağ dokusundan izole edilen hücrelerde invitro yapılan çalışmalarda omentinin insülin sinyal transdüksiyonunu artırdığı saptanmıştır. Bu etkisini protein kinaz Akt/protein kinaz B'yi aktive ederek ve insülinle uyarılan glukoz transportunu artırarak gerçekleştirir. Bu kanıtlar omentinin insülin duyarlılığı üzerine etkisi olabileceğini göstermektedir.

Omentin/inteletin ile %83 oranında homoloji gösteren ve omentin 2 adı verilen yeni bir molekül tanımlanmıştır. Omentin 1'in dolaşımdaki major omentin formu olduğu bildirilmiştir (50). Hem omentin 1 hem de omentin 2 geni birbirine komşu olarak birinci kromozomun uzun kolunda lokalizedir (51). Bu genlerin lokalizasyonlarının, daha önceden bazı toplumlarda tip 2 diyabetle ilişkili olduğu bilinen gen bölgelerine yakın olması dikkat çekicidir (52).

Obez bireylerde omentin 1'in hem yağ dokusundaki gen ekspresyonu ve hem de plazma seviyeleri azalmaktadır. Bel çevresi, vücut kitle indeksi ve leptin seviyeleri gibi obezite ile ilişkili markerlar ile omentin seviyesi ters orantılıdır. Yine obeziteyle ilişkili durumlar olan tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya polikistik over sendromu olan hastalarda omentin seviyelerinin normal popülasyona göre daha düşüktür (53). Diyetle kilo verilmesini takiben insülin duyarlılığında ve serum omentin seviyelerinde artma olmaktadır (54). Kilo vermeden başka, ayrıca, hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda (55, 56) ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde (57) omentin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksek olduğu yakın zamanda rapor edilmiştir.

İnvitro olarak omental yağ dokusunda insülinin omentin mRNA ekspresyonunu azalttığı ve glukoz – insülin infüzyonu yapılan sağlıklı bireylerde serum omentin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (58). İnsülin duyarlılığını artıran bir ilaç olan metformin omentin seviyelerini artırmaktadır (59). Plazma omentin-1 seviyeleri, plazma adiponektin ve HDL seviyeleriyle doğru orantılı, HOMA ile ise ters orantılıdır (50).

İnsülin ile inflamasyon birbiriyle ilişkilidir (60). Bu nedenle omentinin de inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülebilir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerin omental yağ dokusu örneklerinde omentin kodlayan mesajcı RNA'larda (45), romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında omentin düzeylerinde (61) azalma olduğu saptanmıştır. Bu hastalıklarda görülen inflamasyonun patogeneğinde omentindeki bu azalma rol oynuyor olabilir. Üstelik omentinin CRP düzeylerini düşürdüğü de gösterilmiştir (59).

Egzersiz ile obez bireylerde hem kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme hem de plazma omentin düzeylerinde artma olmaktadır (62). Omentin Akt sinyal yoluyla nitrik oksit sentetaz enzimini düzenlemekte ve böylece endotel disfonksiyonu üzerine etki edebilmektedir (63). Yine nitrik oksit üzerinden noradrenalinin yol açtığı vazokonstriksiyonu antagonize eder. Omentin endotel hücrelerinin migrasyonunu ve anjiogenezi invitro olarak azaltmaktadır (59). Bu nedenle omentinin anjiogenez ve ateroskleroz üzerine de etkileri olabileceği düşünülmektedir.

### Kaynaklar

1. Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol-Heart C*. 2005;288(5):H2031-H41.
2. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Current atherosclerosis reports*. 2004;6(6):424-31. Epub 2004/10/16.
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*. 1996;334(5):292-5. Epub 1996/02/01.
4. Friedman JM, Leibel RL. Tackling a weighty problem. *Cell*. 1992;69(2):217-20. Epub 1992/04/17.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32. Epub 1994/12/01.
6. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammernan M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M, et al. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes*. 1996;45(5):679-82. Epub 1996/05/01.
7. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903-8.
8. Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(Suppl 1):S111.
9. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: Correlation with nutritional status and

### Sonuç

Yağ dokusundan köken alan sitokinlere ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Beyaz yağ dokusu salgıladığı medyatörlerle vücutta pek çok fonksiyonda düzenleyici rol oynamaktadır. TNF alfa, IL-6 ve resistin gibi adipositokinler insülinin etkilerini bozabilirken, leptin ve adiponektin ve omentin gibi adipokinlerin enerji dengesi ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır. Bu nedenle yağ dokusu kökenli bu adipokinleri hedef alan ilaç tedavilerinin insülin duyarlılığını artırabileceğini ve ayrıca ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterebileceğini düşünüyoruz.

- potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocr Metab*. 1997;82(6):1845-51.
10. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305-31.
11. Mounzih K, Lu RH, Chehab FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology*. 1997;138(3):1190-3.
12. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes*. 2004;53:S152-S8.
13. Cohen P, Zhao C, Cai XL, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, Mombaerts P, Friedman JM. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1113-21.
14. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Goumelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392(6674):398-401.
15. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763-70. Epub 1998/10/31.
16. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995;269(5223):540-3. Epub 1995/07/28.
17. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110(8):1093-103. Epub 2002/10/24.



18. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995;83(7):1263-71. Epub 1995/12/29.
19. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & metabolism*. 2004;30(1):13-9. Epub 2004/03/19.
20. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults - A randomized, controlled, dose-escalation trial. *Jama-J Am Med Assoc*. 1999;282(16):1568-75.
21. Muoio DM, Dohn GL, Fiedorek FT, Tapscott EB, Coleman RA. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*. 1997;46(8):1360-3.
22. Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, Shintani M, Miyanaga F, Aizawa-Abe M, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Gavrilova O, Reitman ML, Nakao K. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipoatrophic diabetes. (vol 50, pg 1440, 2001). *Diabetes*. 2001;50(7):1675-.
23. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obesity research*. 1995;3 Suppl 2:211s-6s. Epub 1995/09/01.
24. Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? *Circulation*. 2002;106(15):1904-5.
25. Artwohl M, Roden M, Holzenbein T, Freudenthaler A, Waldhausl W, Baumgartner-Parzer SM. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *Int J Obesity*. 2002;26(4):577-80.
26. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J*. 1998;12(1):57-65.
27. O'Rourke L, Gronning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *J Biol Chem*. 2002;277(45):42557-62.
28. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res*. 2002;90(6):711-8.
29. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-9.
30. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.
31. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules - Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
32. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6.
33. Berg AH, Combs TP, Du XL, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947-53.
34. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, Nawrocki AR, Rajala MW, Parlow AF, Cheeseboro L, Ding YY, Russell RG, Lindemann D, Hartley A, Baker GRC, Obici S, Deshaies Y, Ludgate M, Rossetti L, Scherer PE. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2004;145(1):367-83.
35. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8(11):1288-95.
36. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001;50(5):1126-33.
37. Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K. Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol*. 2004;61(6):753-9.
38. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Boeing H. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus (vol 361, pg 226, 2003). *Lancet*. 2003;361(9362):1060-.
39. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL,



- Weinstein RS, Scherer PE. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003;52(2):268-76.
40. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and anti-atherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*. 2003;52(7):1655-63.
41. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(4):1045-50.
42. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrin Metab*. 2002;13(2):84-9.
43. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8(7):731-7.
44. 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-Endoc M*. 2006;290(6):E1253-E61.
45. Schaffler A, Neumeier A, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Bba-Gene Struct Expr*. 2005;1732(1-3):96-102.
46. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Liosi S, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabolism*. 2011;60(4):486-90.
47. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, Seya T. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem*. 2001;276(26):23456-63.
48. Suzuki YA, Shin K, Lonnerdal B. Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry-US*. 2001;40(51):15771-9.
49. Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW, Pierce M. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology*. 2001;11(1):65-73.
50. Batista CMDS, 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.
51. Fu M, Gong DW, Damcott C, Sabra M, Yang RZ, Pollin TI, Tanner K, Ott S, McLenithan JC, Fried S, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Systematic analysis of omentin 1 and omentin 2 on 1q23 as candidate genes for type 2 diabetes in the old order Amish. *Diabetes*. 2004;53:A59-A.
52. St Jean P, Hsueh WC, Mitchell B, Ehm M, Wagner M, Burns D, Shuldiner AR. Association between diabetes, obesity, glucose and insulin levels in the Old Order Amish and SNPs on 1q21-q23. *Am J Hum Genet*. 2000;67(4):332-.
53. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr*. 2010;88(1):29-33.
54. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Ricart W, Fruhbeck G, Fernandez-Real JM. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab*. 2010;7.
55. Alcelik A, Tosun M, Ozlu MF, Eroglu M, Aktas G, Kemahli E, Savli H, Yazici M. Serum Levels of Omentin in End-Stage Renal Disease Patients. *Kidney Blood Press R*. 2012;35(6):511-6.
56. Tosun M. Sample Dilution in Omentin Measurement. *Abant Medical Journal*, 1 (2), 105-106. 2012.
57. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, Eren F, Ozdogan O, Celikel CA, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E. Serum levels of omentin, chemerin and adipsin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroentero*. 2011;46(1):91-7.
58. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeve 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.
59. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*. 2010;59(12):3023-31.
60. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome - A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-54.
61. Senolt L, Polanska M, Filkova M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, Haluzik M, Vencovsky J. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1410-1.
62. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sport Sci*. 2010;28(9):993-8.
63. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J*. 2007;153(6):907-17.

