

Ожирение и метаболизм жировой ткани. Появились ли новые терапевтические возможности?

А.Г. Залевская, Е.М. Патракеева

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Общеизвестно, что ожирение стало глобальной эпидемией, поражающей как детей, так и взрослых. Мы уже далеки от прежних представлений, рассматривавших жировую ткань как пассивное депо энергии, но останавливаемся на констатации факта, что именно такова цена прогресса. Высокий риск кардиоваскулярных заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД 2) вовлекает в проблему ожирения врачей многих специальностей. Американская кардиологическая ассоциация в июле 2006 г. опубликовала доклад, заключивший, что ожирение, являясь хроническим метаболическим заболеванием, требует активного вмешательства с целью уменьшения сердечно-сосудистого риска и смертности — доклад включает ссылки на 161 печатный источник, большинство из которых было опубликовано в 1998–2005 гг. [1]. Это, несомненно, отражение высокой клинической значимости проблемы ожирения и новых патофизиологических сведений о свойствах жировой ткани.

В большом проспективном исследовании, индуцированном National Institute of Health, анализировался уровень смертности на протяжении 10 лет в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Когорта наблюдения составила 61 317 человек. Оказалось, что любая степень отклонения ИМТ от нормальной (18,5–24,9 кг/м²) увеличивает риск преждевременной смерти во всех этнических группах [2].

В норме контроль уровня глюкозы требует эффективного действия инсулина, который стимулирует утилизацию глюкозы и тормозит ее образование в печени. Как при ожирении, так и при СД 2 типа, ткани-мишени, такие как мышцы и печень, неспособны обеспечивать нормальный биологический эффект инсулина. Начало этого инсулинорезистен-

тного континуума тесно связано с увеличением веса, что заставляет предположить, что увеличение количества жира генерирует сигналы, которые мешают действию инсулина.

Способность накапливать и высвобождать энергию по требованию — ключевые требования для выживания и успешной репродукции живых существ в большинстве фаз эволюции. Эта необходимость потребовала тесного взаимодействия различных физиологических систем, отвечающих за энергетический гомеостаз. Функции жировой ткани в первую очередь отвечают этим требованиям. Во-первых, адипоциты накапливают триглицериды как наиболее эффективный вид энергетического субстрата. Во-вторых, эта энергия может быть быстро реализована посредством липолиза, сопровождаемого высвобождением незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), используемых как источник энергии, а также для термогенеза через разобщение фосфорилирования — эту функцию осуществляет система разобщающих белков (uncoupling proteins — UCP) — семейства белков внутренней митохондриальной мембраны, действующих, в частности, как переносчики НЭЖК [3–5]. В-третьих, адипоциты взаимодействуют с другими системами (ЦНС, репродуктивная, иммунная, сердечно-сосудистая), секретируя адипокины. Интерес к свойствам этих субстанций, число которых непрерывно растет — это не только патофизиологический интерес, но также и возможные объекты для потенциально эффективных препаратов [6].

Гипотеза «экономного генотипа», которую предложил в 1962 г. Neel, состоит в том, что гиперсекреция инсулина у человека в определенное время имела преимущество, потому что могла обеспечить механизмы, предотвращающие потерю жира в период голода [7]. Хотя

Neel предполагал наличие антагонистов инсулина скорее, чем состояние инсулинорезистентности, он также и считал, что сочетание ожирения с увеличением уровня инсулина может вести к развитию СД 2 типа. Таким образом, Neel первым описал очевидные метаболические преимущества инсулинорезистентности для выживания человека. Эта идея, выдвинутая за 20 лет до описания синдрома инсулинорезистентности, указала, что элементы данного кластера сердечно-сосудистого риска были благоприятными для выживания. Neel, Scott и Grant предположили, что ответ организма на нагрузку жиром развивается как результат древней метаболической адаптации. Нарушения этих адаптационных механизмов в условиях избытка пищи ведет к хроническому провоспалительному, инсулинорезистентному фенотипу, predisposing к развитию СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, адипоцит, перегруженный жиром, стал рассматриваться как та клетка, через которую внешние факторы транслируются в клинические проявления болезни.

Открытие целой семьи белков, секретируемых адипоцитами и названных «адипокинами» (адипонектин, TNF- α , резистин, IL-6, PAI-1 и др.), продемонстрировало, пока еще неполно, каким образом масса жировой ткани регулирует потребление и расход энергетических субстратов [8].

Лептин

Важность жировой ткани как эндокринного органа стала очевидной с открытием в 1995 г. лептина. Этот гормон, продукция которого регулируется об геном, контролирует массу тела человека, регулируя аппетит и расход энергии. Уровень лептина увеличивается при ожирении, но это сопровождается центральной резистентностью к действию лептина. Несмотря на противоречивые данные относительно прямых эффектов лептина в отношении чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях, несомненно одно — существует прямая корреляция между количеством жировых депо и плазменной концентрацией лептина [9–13]. Кроме того, лептин регулирует синтез и секрецию тиролиберина, гонадотропинов, половых гормонов, что подтверждает существующую связь между количеством жира и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью. Так, при применении инъекций рекомбинантного лептина в течение 3 месяцев у женщин с психогенной аменореей было показано транзитное восстановление овуляторных циклов и менструальноподобных кровотечений [14]. Возможно, что эта связь между количеством жира, лептина и репродукцией служит моделью для понимания все того же «экономного генотипа». Плейотропные эффекты лептина, детально описанные в литературе, пока не нашли клинического применения.

Адипонектин,

другой адипокин, белок с массой 30 kDa, который синтезируется исключительно адипоцитами, открытый в 1995 г., напротив, увеличивает чувствительность к инсулину через различные механизмы, основные из

Схема 1

Состояния и медиаторы, влияющие на уровень адипонектина	
снижение	увеличение
Абдоминальное ожирение	Потеря веса
СД 2	СД 1
Синдром поликистозных яичников	Почечная недостаточность
Гиперинсулинемия	Anorexia nervosa
TNF- α	Лептин
Глюкокортикоиды	ТЗД
Тестостерон	Блокаторы RAS
Агонисты β -рецепторов	Антагонисты рецепторов 1 типа (CB1) эндоканнабиноидной системы
Конъюгированная линолевая кислота	

которых достигаются путем снижения печеночного гиперглюконеогенеза и увеличения окисления НЭЖК. Недавние клинические исследования подтвердили, что низкий уровень адипонектина может быть патогенетическим звеном инсулинорезистентного синдрома.

Он действует противоположно лептину, в частности, индуцирует апоптоз гемопоэтических клеток, для которых лептин является митогеном, увеличивая экспрессию Bcl-2 — члена семейства проонкогенов, определяющих выживание клеток. Возможно, что адипонектин может препятствовать канцерогенезу. Интерес к адипонектину появился в связи с описанием его многочисленных эффектов. Так, было показано, что интравентрикулярное введение адипонектина экспериментальным животным приводит к увеличению основного обмена, снижает вес, нормализует уровень глюкозы и липидов, не влияя на аппетит [15]. Появились клинические данные о положительном влиянии адипонектина на кардиометаболические параметры [16–19]. В схеме 1 суммированы клинические и экспериментальные сведения о состояниях и фармакологических агентах, влияющих на уровень адипонектина.

Описание положительных эффектов адипонектина может привести к появлению рекомбинантных форм или агонистов рецепторов к адипонектину как новых препаратов в лечении сахарного диабета, ожирения, возможно, предотвращающих сердечно-сосудистые осложнения.

Резистин

В экспериментах было показано, что данный адипоцитокин вызывает инсулинорезистентность у мышей, степень которой уменьшалась при применении антирезистинных антител. Первый шаг в изучении резистина был связан с увеличением секреции этого адипокина у животных с генетически обусловленным ожирением и снижением его секреции в ответ на терапию тиазолидиндионами (ТЗД). Таким образом, были основания связать экспрессию и регуляцию этой молекулы при ожирении, СД 2 типа. Однако при исследовании свойств резистина у человека эти данные не были однозначно подтверждены. В настоящее время сведе-

ния по резистину приводятся в литературе как пример противоположных эффектов сходных молекул у человека и экспериментальных животных. Исследования на человеке показали, что человеческая жировая ткань, в отличие от мышины, не продуцирует резистин. Таким образом, резистин не является истинным адипокином, но он, возможно, может продуцироваться недифференцированными стромальными клетками жировой ткани. Дальнейшие исследования по изучению эффекта резистина показали спорные результаты, и окончательная роль данной молекулы остается неясной и по сей день. Резистин является членом семейства, которое включает в себя резистинподобные молекулы- α , β и γ (RELM- α , RELM- β и RELM- γ), которые, возможно, имеют определенное значение при воспалении [20–22].

Висфатин

Висфатин, который был идентифицирован несколько лет назад как пре-В-клеточный-колониестимулирующий фактор, является новым адипокином, который продуцируется в основном висцеральной жировой тканью. Уровень висфатина в плазме коррелирует с массой жировой ткани и повышается в ответ на прием с пищей большого количества жира. Висфатин рассматривается как миметик действия инсулина с пострецепторным эффектом. Это означает, что все эффекты инсулина, в том числе и касающиеся увеличения количества жира, могут усиливаться, что ограничивает потенциальные возможности применения висфатина в лечении болезней человека [23, 24].

RBP4

Совсем недавно был описан выделяемый жировой клеткой ретинол-связывающий протеин-4 (RBP4). Yang с соавт. (2005 г.) обнаружили, что экспрессия GLUT-4, инсулин-регулируемого транспортера глюкозы, значительно снижена в жировой клетке, но не в мышце грызунов и пациентов с ожирением, СД 2 типа и инсулинорезистентностью. Сывороточный уровень RBP4 коррелировал и с ИМТ, инсулинорезистентным индексом и факторами кардиоваскулярного риска, сопровождающими инсулинорезистентность как часть метаболического синдрома. Вследствие обнаружения корреляции сывороточного RBP4 с уровнем инсулина можно предположить, что экспрессия этого белка в жировой ткани может быть прямым следствием гиперинсулинемии. В данной работе также было обнаружено, что увеличение уровня RBP4 нарушает пострецепторный сигналинг на уровне фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и увеличивает экспрессию фосфоенолпируваткарбоксилазы (ФЕПКС) в печени, таким образом, увеличение сывороточного RBP4 у человека может быть одной из причин нарушения глюкозо-стимулированной утилизации глюкозы в мышце и увеличения новообразования глюкозы печенью, что характерно для СД 2 типа. Поскольку RBP4 является основным транспортным белком для ретинола (витамин А), можно предположить, что метаболит ретинола может влиять на действие инсулина и риск СД 2 типа [25, 26]. Ретинол является предшественником для синтеза лигандов: RXP, RAR.

RXP — член семейства рецепторов (активаторов пролифераторов пероксисом), которые регулируют экспрессию генов, отвечающих за окисление НЭЖК. RBP4 может рассматриваться как фактор, увеличивающий риск СД 2 типа через дисрегуляцию метаболизма НЭЖК в печени и мышечной ткани, что является хорошо известным нарушением при инсулинорезистентности.

Было показано, что назначение синтетического ретиноида fenretinide, антинеопластического агента, который снижает уровень сывороточного RBP4 и уровень ретинола, увеличивая его экскрецию с мочой, улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе у пациентов с ожирением. Требуется доказать, может ли прием ретинола или его антагонистов улучшать чувствительность к инсулину у человека.

Интересно, что голод, например, ночное голодание, увеличивает инсулинорезистентность и драматически снижает экспрессию GLUT-4 в жировой ткани. Это означает, что GLUT-4- RBP4 система вовлечена в механизм ограничения утилизации глюкозы периферическими тканями в условиях голодания для обеспечения глюкозой нейронов, облигатно зависящих от ее доступности. Развитие инсулинорезистентности в адипоцитах должно при ожирении развиваться первым. Снижение экспрессии GLUT-4 такое же, как при голодании, означает включение механизма консервации энергии, что в метаболическом плане сближает ожирение и голодание.

TNF- α

Увеличение продукции лептина в норме приводит к торможению центра голода и уменьшению аппетита. Увеличение секреции переполненными жиром адипоцитами TNF- α прямо подавляет пострецепторный сигналинг инсулина и образование адипонектина. TNF- α не высвобождается в циркуляцию, а действует местно, стимулируя липолиз и увеличивая уровень НЭЖК. А уже НЭЖК влияют на метаболизм глюкозы в печени и мышцах. TNF- α обладает также и прямым провоспалительным действием на макрофаги и клетки эндотелия. В частности, TNF- α увеличивает продукцию жировыми клетками PAI-1 — быстродействующего активатора тканевого плазминогена, ингибитора фибринолиза, что нарушает баланс между тромбообразованием и тромболизисом. Это означает, что помимо печени, мегакариоцитов и эндотелия, масса жира является одним из основных источников секреции PAI-1. Инсулин, по-видимому, является промоутером синтеза PAI-1 у человека. Таким образом, увеличение уровня PAI-1 в циркуляции, на секрецию которого оказывают влияние различные клетки, может быть связано с увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф [27–29].

Как правило, жизненный цикл адипоцита — отражение его размера. Адипоциты, перегруженные жиром, увеличиваются в размерах, что запускает механизм их ремоделирования и пролиферации. Увеличивается не только скорость синтеза триглицеридов и трансмембранный перенос НЭЖК, но также и скорость липолиза в адипоцитах. В этом самоподдержи-

вающемся цикле высокий уровень триглицеридов — и причина, и следствие накопления жира адипоцитами. Разорвать этот континуум можно, только уменьшив потребление энергетических субстратов, а прежде всего жира.

Увеличение секреции адипоцитами лептина и TNF- α — другая самообеспечивающаяся система. Увеличение образования TNF- α снижает периферический эффект инсулина, что приводит к увеличению уровня глюкозы и гиперинсулинемии. На ранних стадиях болезни динамические изменения в системе происходят относительно линейно и при снижении потребления жира уменьшается секреция TNF- α и сигналинг инсулина восстанавливается. Но по мере прогрессирования нарушения становятся более значимыми. Избытком TNF- α ингибируется секреция адипонектина. Кроме того, TNF- α активирует ядерный фактор транскрипции β (NF- κ B), который в свою очередь увеличивает образование TNF- α .

Защита адипоцита от чрезмерного накопления жира — активация липолиза, уменьшение клетки в размерах, что отражает гиперсекрецию TNF- α , но липолиз сопровождается увеличением циркулирующих НЭЖК, что приводит к появлению очагов эктопического накопления жира в печени и мышцах, поддерживая гиперсекрецию TNF- α . Нарушенный сигналинг инсулина приводит к гиперинсулинемии и аллостатическому повышению уровня глюкозы. Гипергликемия, изменяя структуру липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и вызывая образование AGE, приводит к активации макрофагов. Эти макрофаги тоже будут синтезировать TNF- α и IL-6. Эта цепь тоже оказывается замкнутой. В это же время гипергликемия (феномен «глюкотоксичности») способствует апоптозу β -клеток и необратимым изменениям в тканях. Инсулинорезистентность, вызванная

гиперпродукцией TNF- α и IL-6, обеспечивает активацию иммунной системы и защиту от инфекции в период депривации. Эта эволюционная адаптация уменьшает инфекционный риск.

RAS и адипотензины

Адипоцит имеет независимую ренин-ангитензиновую систему, которая влияет на уровень АД через вазоконстрикторный эффект. Это может увеличивать периферическую инсулинорезистентность и приводить к артериальной гипертензии. Ангиотензин II также вызывает подавление секреции адипонектина, увеличивая образование свободных радикалов — механизма, который объясняет снижение риска СД 2 типа у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

В одном из недавно проведенных исследований было выявлено, что адипоциты секретируют минерал-кортикоид-высвобождающие факторы, названные адипотензинами, которые возможно, представляют собой еще одну молекулярно-опосредованную связь между ожирением и гипертензией [30–32]. По аналогии с хорошо знакомой стратегией ингибирования RAS-системы, стратегия воздействия на адипотензины их антагонистами (ингибиторами адипотензинов или блокаторами их рецепторов) может иметь важное терапевтическое значение в будущем.

Циркадный ритм, в котором живут дикие животные, показывает, что кратковременная прибавка в весе и гиперсекреция адипокинов, приводя к инсулинорезистентности, позволяет обеспечить мозг глюкозой, необходимой для выживания. У животных в течение длинных летних дней секреция мелатонина эпифизом снижается, потребление пищи увеличивается, количество жира и размер адипоцитов увеличиваются. Это ведет к подавлению фосфатидилинозитол-3-киназы инсулинового рецептора и развитию инсулинорезистентности, что сопровождается

гиперлептинемией и снижением уровня адипонектина, снижением аппетита к тому времени, когда пища становится трудно доступной. В течение длинных зимних ночей секреция мелатонина увеличивается, уменьшается количество жира, увеличивается чувствительность к инсулину. Таким образом, эта цикличность является протективной, обеспечивая выживание. У современного человека эта ритмичность утрачена и метаболическая адаптация в условиях избытка еды приводит к развитию ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, то, что мы называем кластером факторов риска вследствие инсулинорезистентности, является нормальным ответом, ценой цивилизации.

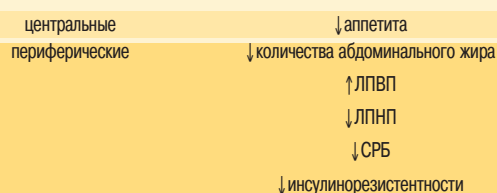
Схема 2

Возможная терапевтическая модуляция эффектов адипокинов

Адипокин	Возможные препараты	Точки приложения
Лептин	Рекомбинантный лептин	Ожирение
		Липодистрофия
		Инсулинорезистентность
		Дислипидемия
		Аменорея
Адипонектин	Агонисты рецепторов к адипонектину Рекомбинантный адипонектин	Инсулинорезистентность
		Дислипидемия
		Ожирение
		Атеросклероз
Висфатин	Аналоги висфатина	Инсулинорезистентность
RBP4	Стимуляторы экскреции RBP4 с мочой	Инсулинорезистентность
RAS/Адипотензины	Блокаторы рецепторов	Гипертензия
	Ингибиторы ферментов	Ремоделинг адипоцитов
PAI-1	Блокаторы PAI-1	Инсулинорезистентность
		Гемостаз
		Атеросклероз

Схема 3

Центральные и периферические эффекты СВ1-блокады



Лекарственная терапия

Все крупные проспективные исследования, посвященные лечению ожирения, показали определенно, что поддержание достигнутого снижения массы тела в 5–10% приводит к достоверному снижению риска (или предотвращению) различных осложнений. Эффективное лечение ожирения можно уподобить треноге. Две ножки — это диета и физические нагрузки, но равновесия, то есть поддержания достигнутого успеха в течение длительного времени, достичь трудно. Лекарственная терапия, по-видимому, может рассматриваться как основа конструкции (схема 2).

Задача лекарственного препарата — обеспечить не столько снижение веса, сколько быть безопасным при длительном использовании.

Существует 2 направления в отношении которых ведется поиск новых фармакологических препаратов, предотвращающих накопление липидов жировой ткани:

1) блокирование липогенеза адипоцитов посредством увеличения циркулирующих НЭЖК и эктопическое накопление липидов в печени и мышцах, что приведет к инсулинорезистентности. Избыточная потеря массы жировой ткани, которая наблюдается при различных формах липодистрофии, сопровождается нежелательными метаболическими нарушениями. В противоположность этому ТЗД, которые активируя PPAR, ключевой промоутер адипогенеза, улучшают чувствительность к инсулину, дислипидемию и увеличивают массу жира. Селективные PPAR-агонисты находятся в стадии исследования как препараты в лечении ожирения, которые могут улучшить метаболические показатели без увеличения массы жира.

2) концепция «адипозопатии», которая рассматривает возможность селективной дисфункции жировой ткани. Задача уменьшения массы жира путем ингибирования дифференцировки адипоцитов труднодостижима, а, возможно, чревата различными последствиями в виде мультисистемных побочных эффектов.

В схеме 3 приводятся возможные терапевтические точки приложения потенциальных препаратов, которые устраняют отрицательные эффекты адипокинов.

Появление такого рода селективных антагонистов в ближайшем будущем маловероятно, поскольку они находятся в ранней фазе исследований. Попытка подобрать патогенетическое лечение для такого комплекса нарушений — нерешенная задача.

В реальной практике помимо двух известных препаратов — сибутрамина и орлистата, III фазу клинических исследований успешно завершил только Rimonabant — блокатор рецепторов эндоканнабиноидной системы СВ1. Эта система была описана в конце 1980-х г., затем были клонированы рецепторы, открыты лиганды. Рецепторы двух типов — СВ1 и СВ2 первично были описаны в головном мозге, особенно в гипоталамусе, а также жировой ткани, миокарде, лимфоидной системе. В норме эндоканнабиноидная система не тонически активна, скорее эндоканнабиноиды продуцируются по требованию, действуют локально и быстро инактивируются. К физиологическим эффектам эндоканнабиноидов относятся регуляция сосудистого тонуса при шоке, циррозе печени, артериальной гипертензии. К метаболическим эффектам относят центральный орексигенный эффект и увеличение синтеза жира. Контроль аппетита — результат комплексного взаимодействия адипоцитов, гипоталамуса, желудочно-кишечного тракта. Считается, что чувство голода опосредовано частично гормоном грелин, вырабатываемым в гипоталамусе и желудке, продукция которого увеличивается при потере веса, обусловленного диетой. В норме он является секретарем гормона роста, поэтому манипуляции с этим фактором могут быть опасны в отношении нежелательных последствий для этой системы. Уровень эндоканнабиноидов в гипоталамусе снижается после назначения лептина, насыщающего фактора. СВ1-агонисты — мощные, дозозависимые индукторы гиперфагии у экспериментальных животных. В печени эндоканнабиноиды увеличивают накопление жира и инсулинорезистентность. Описание высокой плотности СВ1-рецепторов в той части мозга, с которой связывают развитие патологической лекарственной, алкогольной, никотиновой зависимости определила важное терапевтическое место антагонистов этой системы.

Эффекты Rimonabant, конкурентного антагониста СВ1-рецепторов, были впервые описаны в 1994 году Rinaldi-Carmona с соавт.

Действие Rimonabant изучалось в 4-х исследованиях III фазы, включивших 6000 пациентов в Европе и Америке. Опубликованные данные можно суммировать: доза в 20 мг приводила к снижению веса пациентов в течение 9 месяцев, потом наступало плато. В течение года снижение веса в группе лечения составило 6,6 кг, в группе плацебо — 1,8 кг ($p < 0,001$). Совсем недавно были доложены результаты исследования исследования, посвященные лечению пациентов СД 2 и ожирением ($27 < \text{ИМТ} < 40 \text{ кг/м}^2$). Пациенты были рандомизированы на 3 группы: R 20 мг, R 5 мг и плацебо. В конце года лечения снижение веса составило 5,3 кг в 1 группе и 1,4 кг в группе плацебо ($p < 0,001$). Уровень HbA1c снизился на 0,6% в исследуемой группе и увеличился на 0,18% в группе плацебо. Очень важный результат: 43% пациентов, получавших Rimonabant достигли целевого уровня HbA1c ($< 6,5\%$) и только 21% — в группе плацебо [33–36]. На сегодняшний день еще не получен ответ на вопрос, являет-

ся ли это влиянием препарата или обусловлено снижением веса. Не менее важным явилось и достоверное улучшение кардио-метаболического риска в группе лечения. Основным побочным эффектом, который наблюдался в группе лечения Rimonabant была тошнота, но процент лиц, отказавшихся от лечения, не отличался от плацебо-группы и был обычным для исследований по лечению ожирения. Появление этого препарата нового класса — безусловное достижение, поскольку включает положительное влияние на ключевые органы энергетического гомеостаза.

Заключение

С фармакокинетической точки зрения изолированный жирово-тканно-специфический подход выглядит привлекательным, но трудно достижимым. Новые

лечебные перспективы могут прийти из области генных технологий, поэтому идентификация поверхностно-клеточных маркеров и специфических свойств, типичных для адипоцитов может стать местом приложения фармакологических средств, что, вероятно, даст возможность селективно воздействовать на функцию жировой ткани. Многие недавние открытия подготовили почву для появления новых препаратов, однако, возможности их клинического применения определит только будущее. Несмотря на всю сложность данной проблемы, у врача существует только один безопасный путь, который он может предложить пациенту — с уровнем доказательности А могут рассматриваться только два вида вмешательства — диета с ограничением калорий и жира и рациональные регулярные физические нагрузки.

Литература

- Poirier, P. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arter. Throm. and Vasc. Biol.* 2006; 26: 968-976
- NIH. Clinical guidelines on identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. NIH, NHLBI. June, 1998.
- Brand, M.D., Esteves, T.C. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metab.* 2005 Aug;2(2):85-93.
- Shin, H.D. et al. The effects of UCP-1 polymorphisms on obesity phenotypes among Korean female subjects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Sep 23;335(2):624-30.
- Fisler, J.S., Warden, C.H. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2006 Sep 12; 3:38.
- Klein, J. et al. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *TRENDS in Endocrinology and metabolism*, Vol. 17, No.1; 26-32
- Neel, J.V. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962 Dec;14:353-62.
- Kershaw, E.E. et al. Adipose tissue as endocrine organ. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548-2556
- Halaas, J.L. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269:543.
- Pelleymounter, M.A. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995, 269:540
- Considine, R.V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Eng J Med*, 1996 334:292
- Clement, K. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998. 392:398
- Chan, J. L. et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103: 8481-8486
- Corrine, K., Welt et al. Recombinant Human Leptin in Women with Hypothalamic Amenorrhea. *NEJM* 2006, Vol. 351:987-997
- Ahima, R. S. et al. Metabolic Actions of Adipocyte Hormones: Focus on Adiponectin. *Obesity* 2006;14: 9S-15S
- Kuller, L.H. et al. Lipoprotein particles, insulin, adiponectin, C-reactive protein and risk of coronary heart disease among men with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2006 Sep 29
- Otsuka, F. et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Sep 19;48(6):1155-62
- Sattar, N. et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):623-9
- Kadowaki, T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006 Jul;116(7):1784-92
- Steppan, C.M. et al. The current biology of resistin. *J. Intern. Med.* 2004; 255: 439-447
- Kralisch, S. et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6, 863-872
- McTernan, P.G. et al. Resistin. *Curr Opin Lipidol.* 2006 Apr;17(2):170-5
- Fukuhara, A. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430
- Sethi, J.K. et al. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol. Med.* 2005 ; 11; 344-347
- Yang, Q. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 430: 356-362
- Yang, Q. et al. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *NEJM* 2006; Vol. 354:2552-2563
- Moller, D.E. et al. Role of TNF — in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000; 11: 212-217.
- Ofci, F. et al. Effects of human anti- TNF — antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881-885
- Paquot, N. et al. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1316-1319
- Engeli, S. et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 807-825
- Lamounier-Zepter, V. et al. Mechanisms of obesity-related hypertension. *Horm. Metab. Re.* 2004; 36: 376-380.
- Engeli, S. et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45: 356-362
- Vickers, S.P. et al. Cannabinoids and the regulation of ingestive behaviour. *Curr Drug Targets* 2005; 6(2): 215-233
- Kirkham, T.C. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav. Pharmacol.* 2005; 16(5-6): 297-313
- Piomelli, D. The endocannabinoid system: a drug discovery perspective. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2005; 6(7): 672-679
- Gelfand, E.V. et al. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; 15(3): 307-315