

## Метаболические эффекты адипонектина

Митрошина Е. В., Вербовой А. Ф.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Самара, Россия

Обсуждаются метаболические эффекты гормона адипонектина, его возможная роль в развитии метаболического синдрома, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, прогностические возможности адипонектина как маркера развития ишемической болезни сердца и будущих сердечно-сосудистых событий, терапевтические перспективы применения адипонектина.

**Ключевые слова:** адипонектин, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, риск сердечно-сосудистых событий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 68–72  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-68-72>

Поступила 27/01-2014

Принята к публикации 27/10-2014

### Metabolic effects of adiponectine

Mitroshina E. V., Verbovoy A. F.

SBEI HPE "Samara State Medical University" of the Ministry of Health. Samara, Russia

The metabolic effects of adiponectine are discussed and its possible role in the development of metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus 2nd type, atherosclerosis; prognostic significance of adiponectine as a marker for ischemic heart disease and future cardiovascular events, therapeutic perspectives of adiponectine use.

**Key words:** adiponectine, obesity, insulin resistance, diabetes mellitus 2nd type, atherosclerosis, cardiovascular risk.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13(6): 68–72  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-68-72>

АМФ — аденозинмонофосфат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, СД-2 — сахарный диабет 2 типа.

Адипонектин — гормон висцеральной жировой ткани, содержащий 244 аминокислотных остатка. В литературе при описании этого гормона используются термины gelatin-binding protein-28 (GBP28), AdipoQ, ACRP30 или apM1. Ген адипонектина локализуется на хромосоме 3q27. Адипонектин включает в себя сигнальный пептид, коллагеноподобный участок и глобулярный домен.

Исследования последних нескольких лет показали, что адипонектин не является гормоном, производимым исключительно адипоцитами. В частности, получены данные, что он также вырабатывается и кардиомиоцитами [1, 2].

Известны, по крайней мере, две циркулирующих в крови формы адипонектина: олигомеры с низким молекулярным весом (LMW, low molecular weight) — тримеры и гексамеры; а также олигомеры с высоким молекулярным весом (HMW, high molecular weight), состоящие из 4–6 тримеров. Предполагается, что HMW-олигомеры адипонектина являются основной биологически активной формой [3].

Описаны два типа рецепторов, специфически взаимодействующих с адипонектином: AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 в большом количестве экспрессируется в скелетных мышцах, в меньшей степени — в эндотелиальных клетках и некоторых других тканях. AdipoR2, в основном, экспрессируется в клетках печени. Через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 опосредованы различные метаболические эффекты адипонектина, в т.ч. влияние на глюконеогенез и окисление жирных кислот.

Адипонектин считается «протекторным» гормоном, т.к. его метаболические функции ассоциируются с улучшением чувствительности к инсулину, снижением массы висцеральной жировой ткани, снижением концентрации триглицеридов плазмы и повышением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности. Его противовоспалительные, антиатерогенные и вазопротективные эффекты являются предметом глубокого изучения во многих исследованиях.

Многочисленные метаболические эффекты адипонектина могут осуществляться за счет сти-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (905) 303-02-70

e-mail: mitro\_3@mail.ru

[Вербовой А. Ф. — д.м.н., проф., заведующий кафедрой эндокринологии, Митрошина Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры].

муляции сигнального пути, зависящего от аденозинмонофосфат (АМФ)-киназы. К ним относятся: повышение утилизации глюкозы мышцами, окисления жирных кислот, снижение глюконеогенеза в печени и уровня глюкозы плазмы *in vivo*, активация эндотелиальной NO-синтазы и повышение выработки эндотелиального оксида азота. В то же время многие исследователи сходятся во мнении, что активация сигнального пути, зависящего от АМФ-протеинкиназы, не единственный путь, по которому адипонектин осуществляет свое биологическое действие. Получены данные о том, что в реализацию противовоспалительных, эндотелиальных и антиокислительных эффектов адипонектина могут быть вовлечены сигнальные пути, связанные с аденилатциклаза-цАМФ-зависимой протииенкиназой А [4, 5], с циглооксигеназой-2 и последующим ингибированием фактора некроза опухоли  $\alpha$  [6], с кальретикулином [7] и другими медиаторами.

Антиатерогенное действие адипонектина, возможно, реализуется за счет нескольких механизмов:

- препятствие адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности сосудистой стенки [8];
- подавление экспрессии “scavenger”-рецепторов на поверхность макрофагов, снижение аккумуляции эфиров холестерина и трансформации макрофагов в пенистые клетки;
- супрессия пролиферации, миграции и кальцификации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9];
- стимуляция выработки оксида азота эндотелиальными клетками через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного пути фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы.

Изучались гистологические образцы каротидных атеросклеротических бляшек, полученных после каротидной эндартерэктомии по поводу стеноза сонной артерии у 43 пациентов. По выводам ученых, экспрессия рецептора к адипонектину AdipoR1 эндотелием сосудистой стенки связана со стабилизацией уже существующей атеросклеротической бляшки посредством инактивации макрофагов. В случаях нестабильной каротидной бляшки отмечалась лишь незначительная экспрессия AdipoR1 [10].

Полагают, что адипонектин является “инсулиносенситайзером” как на уровне печени, так и на уровне скелетных мышц. Во многих исследованиях показано, что низкие уровни адипонектина связаны с возрастающим риском развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) [11, 12]. Определены обратные взаимосвязи между уровнями адипонектина и инсулинорезистентностью (ИР), индексом ИР HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [13]. В настоящее время не сложилось единого представления о том, является ли

гипоадипонектинемия одной из причин ИР или гиперинсулинемия обладает подавляющим эффектом на секрецию адипонектина адипоцитами. Возможно, данные взаимосвязи являются двунаправленными. Некоторые исследователи предполагают, что дефицит адипонектина является независимым фактором риска развития СД, не связанным с гиперинсулинемией [14].

По данным многочисленных исследований, низкие уровни адипонектина у мужчин с абдоминальным ожирением сочетаются с гипертриглицеридемией, снижением холестерина липопротеидов высокой плотности [15]. Указанные взаимосвязи могут свидетельствовать о защитном действии адипонектина при развитии атерогенной дислипидемии [16, 17].

Снижение уровня адипонектина может происходить уже в детском и подростковом возрасте при ожирении [18, 19]. Увеличение степени ожирения сопровождается максимальным снижением адипонектина [18]. В настоящее время некоторыми исследователями гипоадипонектинемия у детей и подростков рассматривается как прогностический маркер метаболического синдрома [20].

Предполагается, что гипоадипонектинемия, являясь одним из ключевых факторов в развитии метаболического синдрома, ИР, СД-2, атеросклероза, приводит к более высокому риску сердечно-сосудистых событий. В рандомизированном исследовании the Copenhagen City Heart Study участвовали >5000 мужчин и женщин без СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваний. В начале исследования были определены уровни адипонектина, средняя продолжительность наблюдения составила 7-8 лет. За время наблюдения у 136 пациентов развился СД-2, у 502 произошли сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда (ИМ), ишемические атаки, внезапная сердечная смерть. В ходе исследования отмечено, что обследуемые с более высокими уровнями адипонектина были в меньшей степени подвержены риску развития СД-2. После развития СД-2, риск сердечно-сосудистых событий увеличивался более чем вдвое. Даже с поправкой на другие сопутствующие факторы риска: возраст, пол, индекс массы тела, уровень физической активности, употребление алкоголя, уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина, артериального давления, липидный спектр, N-терминального пептида мозгового натрийуретического гормона и некоторые другие, снижение адипонектина оставалось независимым предиктором развития СД-2 и сердечно-сосудистых событий [21, 22].

По результатам крупных исследований, низкие уровни адипонектина были тесно связаны с атерогенезом, и являлись предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ [23-25]. Полу-

чены данные, что более высокое содержание адипонектина в плазме крови связано с меньшим риском ИМ у мужчин [23, 26]. В экспериментальных исследованиях показано, что при ИМ мыши, у которых был искусственно заблокирован ген адипонектина, имели более обширную площадь ИМ, более выраженный миокардиальный апоптоз и сниженную сердечную функцию по сравнению с контролем [27]. Исходя из полученных данных, предполагали, что высокие концентрации адипонектина являются благоприятным прогностическим маркером, свидетельствующим о низкой вероятности развития атеросклероза, системного воспаления.

Однако по данным других исследователей, высокие уровни адипонектина являются маркером повышенного риска сердечно-сосудистой смертности [28, 29]. Особенно выражены прямые взаимосвязи между высокими концентрациями адипонектина в крови и значительным риском развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД-2 [30, 31].

Таким образом, с одной стороны, более высокие уровни адипонектина должны быть прогностическим фактором большей продолжительности жизни. С другой стороны, показано, что у пожилых пациентов, уже страдающих ИБС и сердечной недостаточностью, повышенные уровни адипонектина являются неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с высоким риском сердечно-сосудистой смертности.

В литературе такое сочетание противоречивых результатов, полученных в ходе крупных рандомизированных исследований, получило название “адипонектиновый парадокс”.

Не исключено, что уровни адипонектина у таких пациентов повышены компенсаторно. Некоторые исследователи объясняют высокие уровни адипонектина у пожилых пациентов с ИБС через возможное участие в данной взаимосвязи других гормональных факторов. В исследовании сделано заключение, что положительные взаимосвязи между высокими плазменными концентрациями адипонектина и риском развития ИБС и смертности могут быть, по крайней мере, частично опосредованы за счет повышения уровня мозгового натрийуретического пептида [32].

Возможно, некоторое компенсаторное повышение уровня адипонектина у пациентов с длительными метаболическими нарушениями не сопровождается дополнительным протективным действием, а лишь косвенно подтверждает тяжесть существующих заболеваний.

В исследовании The Cardiovascular Health Study было показано, что у пациентов >65 лет наблюдались сильные обратные взаимосвязи между повышением уровней общего адипонектина, его высокомолекулярной изоформы и частотой развития

СД-2. Однако указанные взаимосвязи были спорны для значений общего адипонектина и НМВ-изоформы, не превышающих 20 и 10 мг/л, соответственно, в дальнейшем отмечалась фаза плато, т.е. нарастание концентрации плазменного адипонектина не сопровождалось более выраженным снижением риска развития СД [14]. По предположениям исследователей, уровни общего адипонектина >20 мг/л не сопровождаются дополнительным улучшением гликометаболического профиля, а лишь отражают гомеостатическую дисрегуляцию или течение процессов, связанных со старением (заболевания сосудов, воспаление и др.), и поэтому связаны с неблагоприятным прогнозом.

Представляет интерес концепция резистентности к адипонектину. Выяснено, что адипонектин участвует в регуляции окисления жирных кислот и метаболизма глюкозы в скелетных мышцах. При ожирении данное регулирующее влияние адипонектина утрачивается [33], в свою очередь, свободные жирные кислоты обладают ингибирующим действием на сигналы инсулина в мышечной ткани [34], что способствует развитию ИР. В экспериментальных исследованиях было показано, что у крыс, которым назначалась диета, обогащенная насыщенными жирами, потеря стимулирующего эффекта адипонектина на окисление жирных кислот, развитие резистентности к адипонектину предшествовали нарастанию количества плазматических транспортеров жирных кислот и развитию ИР [35]. Снижение чувствительности к адипонектину связывают со снижением экспрессии рецепторов [36, 37]. В исследовании [38] по результатам биопсии мышц (*m. vastus lateralis*) у 13 пациентов, страдающих незначительной или умеренной хронической сердечной недостаточностью, были обнаружены концентрации адипонектина, пятикратно превышающие аналогичные показатели в контроле, при этом экспрессия рецепторов AdipoR1 была значительно снижена по сравнению с контролем. В дополнении к этому, экспрессия таких сигнальных молекул, как peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha$  и АМФ-активированная протеинкиназа, также была значительно снижена при хронической сердечной недостаточности. Наличие повышенных концентраций адипонектина совместно со сниженным рецепторным ответом позволило авторам предположить наличие у пациентов с хронической сердечной недостаточностью резистентности к адипонектину на уровне скелетных мышц.

Интерпретация уровней циркулирующего адипонектина для риск-стратификации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должна проводиться с осторожностью, т.к. она может обладать совершенно различной прогностической цен-

ностью в зависимости от выраженности патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания [39].

Терапевтические перспективы применения адипонектина в лечении заболеваний, сопровождающихся его дефицитом, изучаются в трех направлениях: (1) поиск фармакологических препаратов, увеличивающих концентрацию циркулирующего в крови адипонектина (как среди уже существующих лекарственных препаратов, так и изобретение новых); (2) повышение экспрессии рецепторов к адипонектину и (3) поиск агонистов специфических рецепторов к адипонектину [37].

Известно, что содержание циркулирующего адипонектина в крови повышается после снижения избыточного веса как в результате соблюдения диетических рекомендаций [40, 41], так и в результате бариатрических операций [42-45], что сочетается с повышением чувствительности к инсулину [46].

Концентрации адипонектина плазмы повышаются при назначении таких препаратов, как тиазолидиндионы, в частности, росиглитазона и пиоглитазона. Подобные результаты были продемонстрированы как в экспериментальных исследованиях на животных [47], так и в рандомизиро-

ванных, плацебо-контролируемых исследованиях среди пациентов с нарушенным углеводным обменом [48], а также у волонтеров с эугликемическим статусом [49].

Японские ученые из университета Токио разработали новое вещество, получившее название адипорон (AdipoRon), являющееся агонистом рецепторов к адипонектину. *In vitro* показано, что адипорон обладает сродством к обоим типам рецепторов: AdipoR1 и AdipoR2. В исследовании было продемонстрировано, что адипорон обладает адипонектиноподобным действием в мышцах и печени, заключающимся в активации сигнальных путей, связанных с АМФ-киназой и PPAR- $\alpha$ . У мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, имеющих ожирение и СД-2, назначение адипорона приводило к снижению ИР, улучшению гликемического профиля, а также к повышению четырехмесячной выживаемости [50]. По заключению ученых, адипорон является многообещающей терапевтической целью лечения заболеваний, связанных с ожирением, в первую очередь СД-2. Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности адипорона, продолжаются.

## Литература

- Wang Y, Lau WB, Gao E, et al. Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298(3): E663-70.
- Amin RH, Mathews ST, Alli A, et al. Endogenously produced adiponectin protects cardiomyocytes from hypertrophy by a PPARgamma-dependent autocrine mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(3): H690-8.
- Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biological Chemistry* 2004; 279 (13): 12152-62.
- Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55(6): 1840-6.
- Xu SQ, Mahadev K, Wu X, et al. Adiponectin protects against angiotensin II or tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell monolayer hyperpermeability: role of cAMP/PKA signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(5): 899-905.
- Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11 (10): 1096-103.
- Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117 (2): 375-8.
- Lau DC, Dhillion B, Yan H, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology* 2005; 288 (5): H2031-41.
- Son BK, Akishita M, Iijima K, et al. Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor-alpha on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. *Endocrinology* 2008; 149 (4): 1646-53.
- Takeuchi S, Wada K, Uozumi Y, et al. Adiponectin receptor 1 expression is associated with carotid plaque stability. *Neurology India* 2013; 61(3): 249-53.
- Li S, Shin HJ, Ding EL, et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302 (2): 179-88.
- Karakas M, Zierer A, Herder C, et al. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of Coronary Heart Disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study. 1984-2002. *Atherosclerosis* 2010; 209 (1): 220-5.
- Mitroshina EV. Interaction between adiponectin and lipid and carbohydrate metabolism in adolescents and men with puberty started obesity. University proceedings. Volga region. Medical sciences 2011; 2 (18): 11-8. Russian (Митрошина Е.В. Взаимосвязь уровней адипонектина с показателями липидного и углеводного обмена у юношей и мужчин с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки 2011; 2 (18): 11-8).
- Kizer JR, Arnold AM, Benkeser D, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of incident diabetes in older people. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 415-23.
- Butrova SA, Ershova EV, Ilyin AV, et al. Adiponectin in men with abdominal obesity. *Obesity and metabolism* 2006; 2: 32-6. Russian (Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В. и др. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением. Ожирение и метаболизм 2006; 2: 32-6).
- Rothenbacher D, Brenner H, M rz W, et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1640-6.
- von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2006; 52 (5): 853-9.
- Verbovoy AF, Mitroshina EV, Dolgih YA. Adipokines, insulin resistance and the activity of the sympathoadrenal system in adolescents with puberty started obesity. *Obesity and metabolism* 2012; 2: 41-4. Russian (Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Долгих Ю.А. Адипокины, инсулинорезистентность и активность симпатoadrenalной системы у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. Ожирение и метаболизм 2012; 2: 41-4).
- Jaleel A, Aheed B, Jaleel S, et al. Association of adipokines with obesity in children and adolescents. *Biomark Med* 2013; 7(5): 731-5.
- Boyras M, Cekmez F, Karaoğlu A, et al. Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. *Biomark Med* 2013; 7(3): 423-8.
- Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, et al. Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lindberg+S%2C+Jensen+JS%2C+Bjerre+M+et+al.+Adiponectin%2C+type+2+diabetes+and+cardiovascular+risk> (25 Nov 2013)
- Lindberg S, Mogelvang R, Pedersen SH, et al. Relation of serum adiponectin levels to number of traditional atherosclerotic risk factors and all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (from the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2013; 111(8): 1139-45.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291 (14): 1730-7.
- Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, et al. The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48 (1): 41-8.

25. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, et al. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *JACC* 2006; 48 (7): 1369-77.
26. Frystyk J, Berne C, Berglund L, et al. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (2): 571-6.
27. Tao L, Gao E, Jiao X, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007; 115 (11): 1408-16.
28. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Archives of internal medicine* 2007; 167 (14): 1510-7.
29. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clinical Endocrinol and Metabol* 2008; 93 (4): 1489-96.
30. Singer JR, Palmas W, Teresi J, et al. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1858-63.
31. Hung WC, Wang CP, Lu LF, et al. Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Endocr J* 2010; 57(9): 793-802.
32. Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, et al. High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? *Eur J Cardiovas Prevent Rehabil* 2011; 18 (1): 65-71.
33. Bruce CR, Mertz VA, Heigenhauser GJ, et al. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes* 2005; 54 (11): 3154-60.
34. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (3): 14-23.
35. Mullen KL, Pritchard J, Ritchie I, et al. Adiponectin resistance precedes the accumulation of skeletal muscle lipids and insulin resistance in high-fat-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296 (2): R243-51.
36. Li R, Xu M, Wang X, et al. Reduced vascular responsiveness to adiponectin in hyperlipidemic rats--mechanisms and significance. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49 (3): 508-15.
37. Lau WB, Tao L, Wang Y, et al. Review Systemic adiponectin malfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(7): 1863-73.
38. van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3 (2): 185-94.
39. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009; 10 (3): 269-79.
40. Acharya SD, Brooks MM, Evans RW, et al. Weight loss is more important than the diet type in improving adiponectin levels among overweight/obese adults. *J Am Coll Nutr* 2013; 32 (4): 264-71.
41. Richard C, Royer MM, Couture P, et al. Effect of the Mediterranean diet on plasma adipokine concentrations in men with metabolic syndrome. *Metabolism* 2013; 62 (12): 1803-10.
42. Shrestha C, He H, Liu Y, et al. Changes in Adipokines following Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Chinese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus and BMI of 22-30 kg-m<sup>-2</sup>. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: ID 240971.
43. Hindle AK, Edwards C, McCaffrey T, et al. Reactivation of adiponectin expression in obese patients after bariatric surgery. *Surg Endosc Other Intervent Techniq* 2010; 24 (6): 1367-73.
44. Whitson BA, Leslie DB, Kellogg TA, et al. Adipokine response in diabetics and nondiabetics following the roux-en-Y gastric bypass: a preliminary study. *J Surg Res* 2007; 142 (2): 295-300.
45. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2012; 22 (6): 950-5.
46. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12 (6): 962-71.
47. Zhang W, Wu R, Zhang F, et al. Thiazolidinediones improve hepatic fibrosis in rats with non-alcoholic steatohepatitis by activating the adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39 (12): 1026-33.
48. McCoy RG, Irving BA, Soop M, et al. Effect of insulin sensitizer therapy on atherothrombotic and inflammatory profiles associated with insulin resistance. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (6): 561-70.
49. Gealekman O, Guseva N, Gurav K, et al. Effect of rosiglitazone on capillary density and angiogenesis in adipose tissue of normoglycaemic humans in a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55 (10): 2794-9.
50. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 2013; 503 (7477): 493-9.