

Pedro Miguel Cruz Henriques Moura

Obesidade e Diabetes: O Papel das Citocinas do Tecido Adiposo

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João António Nave Laranjinha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Pedro Miguel Cruz Henriques Moura, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027489, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia deste Relatório de Estágio, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

(Pedro Miguel Cruz Henriques Moura)

O Tutor da Faculdade

(Prof. Doutor João Laranjinha)

O Autor

(Pedro Miguel Cruz Henriques Moura)

Resumo

A obesidade constitui um factor de risco independente para o desenvolvimento de resistência à insulina. A obesidade assemelha-se a um estado subinflamatório crónico, caracterizado por uma desregulação na produção de algumas adipocinas e por um aumento da infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Esta desregulação na produção de adipocinas está associada à patogénese da resistência à insulina e à perda de função das células β do pâncreas. As adipocinas que estão melhor caracterizadas relativamente a estes dois aspectos são o TNF- α , a IL-6, a adiponectina e a leptina, em que as duas primeiras apresentam um efeito prejudicial, enquanto que as outras demonstraram exercer efeitos benéficos. A visfatina interage com o receptor da insulina, embora num local diferente deste receptor.

Outras adipocinas têm sido também associadas à patogénese da resistência à insulina e perda de função das células β , no entanto os mecanismos responsáveis por esta relação permanecem desconhecidos. Estas novas adipocinas incluem a apelina, omentina, vaspina e quemerina.

Palavras-chave: Adipocinas, células β , Diabetes *Mellitus*, insulina, obesidade, resistência à insulina, tecido adiposo

Abstract

Obesity is an independent risk factor for the development of insulin resistance. Obesity resembles a chronic subinflammatory state, featured by a dysregulation in the production of some adipokines and an increase in adipose tissue macrophage infiltration. This dysregulation in adipokine production is associated with the pathogenesis of insulin resistance and pancreatic β cell failure. The best characterized adipokines for these two aspects are TNF- α , IL-6, adiponectin and leptin, where the first two show detrimental effects and the others showed to exert beneficial effects.

Visfatin interacts with the insulin receptor, although at a different site of this receptor.

Other adipokines have been associated to the pathogenesis of insulin resistance and β -cell failure, however the mechanisms responsible for this relationship remain unknown. These new adipokines include apelin, omentin, vaspin and chemerin

Keywords: Adipokines, adipose tissue, β -cell, Diabetes *Mellitus*, insulin, insulin resistance, obesity

Índice

Lista de abreviaturas	5
Introdução	7
Factor de necrose tumoral α (TNF- α)	8
Interleucina 6 (IL-6)	11
Adiponectina	13
Leptina	15
Resistina	17
Visfatina	18
Apelina	20
Omentina	20
Vaspina	21
Quemerina	21
Conclusão	21
Bibliografia	23

Lista de abreviaturas

AdipoR1 – Receptor 1 da adiponectina
AdipoR2 – Receptor 2 da adiponectina
AMP – Adenosina monofosfato
AMPK – Cinase activada pelo AMP
ATP – Adenosina trifosfato
C/EBP α – *CCAAT-enhancer binding protein α*
DM – *Diabetes Mellitus*
ERK – *Extracellular signal-regulated kinase*
FABPpm – Proteína ligante de ácidos gordos da membrane plasmática
FAT/CD36 – Transportador de ácidos gordos/*Cluster of Differentiation 36*
GLUT – Transportador da glucose tipo 4
GSK3 – Cinase 3 da glicogénio sintase
HDL-C – Colesterol HDL
IMC – Índice de Massa Corporal
IKK – *I κ B kinase*
IKK β – Subunidade β da IKK
IL-6 – Interleucina 6
IL-6R – Receptor da IL-6
IRS-1 – *Insulin receptor substrate 1*
JNK – *c-Jun N-terminal kinase*
JAK – *Janus kinase*
LepR – Receptor da leptina
LepRb – Isoforma longa do receptor da leptina
MAPK – *Mitogen activated Kinase*
MAP4K4 – *MAP kinase kinase kinase kinase 4*
NAMPT – Nicotinamida fosforribosiltransferase
NMN – Nicotinamida mononucleótido
NF- κ B – Factor nuclear κ B
NIK – *NF- κ B inducing kinase*
PDE-3B – Fosfodiesterase-3B
PDX1 – *Pancreatic and Duodenal Homeobox 1*
PI3K – Fosfatidilinositol-3-cinase
PKB – Proteína cinase B

PPAR α – *Peroxisome proliferator-activated receptor α*
PPAR γ – *Peroxisome proliferator-activated receptor γ*
PtdIns(3,4,5)P3 – *Fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato*
ROS – *Espécies reativas de oxigênio*
STAT – *Signal transducer and activator of transcription*
SOCS – *Supressor of cytokine signaling*
TAB1 – *TGF- β activated kinase I / MAP3K7 binding protein I*
TAK1 – *TGF- β activated kinase I*
TLR – *Receptor Toll-like 2*
TNF- α – *Factor de necrose tumoral α*
TNFR1 – *Receptor 1 do TNF- α*
TNFR2 – *Receptor 2 do TNF- α*
UCP2 – *Uncoupling protein 2*

Introdução

A obesidade é considerada uma epidemia do século XXI. A sua prevalência tem aumentado rapidamente, configurando um grave problema de saúde pública, uma vez que aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2, doenças cardiovasculares e alguns tipos de cancro (Bulló et al., 2006). Actualmente, a obesidade constitui um factor de risco independente para o desenvolvimento das patologias referidas anteriormente (Antuna-Puente et al., 2008).

O tecido adipo é hoje considerado um órgão endócrino dinâmico, produzindo diversas proteínas, metabolicamente com acções diversas, denominadas de adipocinas. No entanto, estas não são produzidas apenas por adipócitos, uma vez que no tecido adiposo também habitam macrófagos (Antuna-Puente et al., 2008). Estas adipocinas desempenham um papel central na homeostasia energética e vascular, na imunidade e estão envolvidas na patogénese da resistência à insulina e da DM tipo 2. De facto, verifica-se uma desregulação de todas as adipocinas na obesidade e na DM tipo 2. Com o aumento da adiposidade, observa-se um aumento da produção de adipocinas envolvidas na patogénese da inflamação e da resistência à insulina e uma diminuição de algumas adipocinas com propriedades anti-inflamatórias e insulino-sensibilizantes (Maury & Brichard, 2010).

A obesidade assemelha-se a um estado de inflamação crónica de baixo grau, devido à alteração no padrão de produção das várias adipocinas, mas sobretudo a uma excessiva infiltração de macrófagos, que ocorre na obesidade. É, principalmente, este último efeito que contribui para alteração na produção das várias adipocinas pelo tecido adiposo (Maury & Brichard, 2010).

Como foi referido anteriormente, observa-se uma desregulação das adipocinas na DM tipo 2. Esta patologia é caracterizada por uma elevada concentração de glucose no sangue, devido ao desenvolvimento de resistência periférica à insulina. Este efeito diminui a captação de glucose por vários tecidos, entre eles o músculo esquelético e o tecido adiposo, e diminui a supressão da gluconeogénese no fígado. O organismo tenta contrariar a resistência à insulina, produzindo e libertando cada vez mais insulina. Assim, numa primeira fase da doença, assiste-se a um aumento do tamanho e da função das células β pancreáticas (Dunmore & Brown, 2013).

O objectivo da presente monografia é elucidar os efeitos que as adipocinas exercem sobre a sensibilidade à insulina e a função das células β pancreáticas, bem como os mecanismos pelos quais esses efeitos ocorrem. As adipocinas abordadas serão o factor de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6), adiponectina, leptina, resistina, visfatina,

apelina, omentina, vaspina e quemerina, uma vez que são as que têm sido implicadas simultaneamente na fisiopatologia da resistência à insulina e na regulação da função das células β pancreáticas. Tentar-se-á compreender não só a acção individual mas a inter-relação das várias citocinas no contexto da resistência à insulina e da obesidade.

Factor de necrose tumoral α (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina multifuncional capaz de regular diversos processos celulares e biológicos, tais como a função imunológica, diferenciação e proliferação celular, a apoptose e o metabolismo energético (Cawthorn & Sethi, 2008). É uma citocina pró-inflamatória produzida por diversas células, principalmente macrófagos e linfócitos. Os adipócitos também têm capacidade de produzir TNF- α , tanto em roedores como em humanos. Embora nos humanos essa produção ocorra apenas em pequenas quantidades (Antuna-Puente et al., 2008) verifica-se uma sobre-expressão desta citocina no tecido adiposo de indivíduos obesos (Maury & Brichard, 2010), indivíduos com resistência à insulina (Dyck et al., 2006) e em indivíduos obesos com DM tipo 2 (Cawthorn & Sethi, 2008). O tecido adiposo, além de adipócitos, é também constituído por células do estroma vascular, que incluem principalmente macrófagos (Maury & Brichard, 2010).

Na obesidade verifica-se um aumento da infiltração de macrófagos no tecido adiposo, sendo estes os principais responsáveis pela elevada produção de TNF- α durante a obesidade. A obesidade caracteriza-se por um aumento na morte de adipócitos, quer por apoptose, quer por necrose, o que poderá induzir sinais quimiotáticos que levam ao recrutamento de monócitos, o que resulta na infiltração de macrófagos no tecido adiposo observada na obesidade (Cawthorn & Sethi, 2008). Para além disso, o aumento da produção de TNF- α na obesidade pode ser visto como uma tentativa de o organismo controlar a adiposidade, através da lipólise e resistência à insulina, diminuição da diferenciação de pré-adipócitos, e indução da apoptose de adipócitos (Maury & Brichard, 2010). De facto, o TNF- α consegue limitar a capacidade do tecido adiposo em armazenar lípidos, ao bloquear o recrutamento e diferenciação de adipócitos a partir das suas células precursoras. A adipogénese é regulada, principalmente, pelo *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR γ) e pela *CCAAT-enhancer binding protein α* (C/EBP α). O TNF- α inibe a adipogénese ao inibir a indução da expressão do PPAR γ e do C/EBP α . Este efeito poderá ser mediado pela activação da cascata de cinases TAK1/TAB1/NIK, que irá provocar a activação da subunidade p65/RelA do factor nuclear κ B (NF- κ B), o qual vai sequestrar e prevenir o funcionamento do complexo PGC/PPAR γ , o que bloqueia a posterior ligação do PPAR γ a outros elementos. Também se propõe o

envolvimento da *mitogen activated protein kinase kinase kinase 4* (MAP4K4), que é um regulador negativo do PPAR γ e a sua expressão pode ser induzida pelo TNF- α . No entanto, desconhece-se o mecanismo pelo qual a MAP4K4 origina a supressão do PPAR γ (Cawthorn & Sethi, 2008).

Os efeitos biológicos do TNF- α , no tecido adiposo, são mediados pelos receptores 1 e 2 do TNF- α (TNFR1 e TNFR2) (Cawthorn & Sethi, 2008), principalmente pelo TNFR1 (Maury & Brichard, 2010). O TNF- α também pode exercer o seu efeito anti-adipogénico através da activação do TNFR1, o que origina a activação da *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2), da *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), do NF- κ B, e a síntese de ceramidas, tal como a Figura 1 indica. A activação da ERK1/2 e da JNK poderá inibir o PPAR γ , através da fosforilação N-terminal de resíduos de serina, havendo, no entanto, dúvidas em relação ao papel das JNK, uma vez que alguns estudos mostraram que a inibição da activação destas não reverte a supressão da expressão do PPAR γ induzida pelo TNF- α . Por sua vez, as ceramidas podem activar estas cinases, bem como o NF- κ B (Cawthorn & Sethi, 2008). O C/EBP α é um gene alvo do PPAR γ (Cawthorn & Sethi, 2008), pelo que a inibição deste último, irá resultar na supressão do primeiro (Coppack, 2001) (Cawthorn & Sethi, 2008).

A expressão do GLUT4 é regulada tanto pelo PPAR γ como pelo C/EBP α . Assim, devido ao efeito inibitório do TNF- α sobre estes dois factores de transcrição, esta citocina tem também a capacidade de diminuir a expressão do GLUT4 (Coppack, 2001) (Cawthorn & Sethi, 2008) e, logo, a internalização celular da glucose.

A activação do NF- κ B origina a sobre-regulação do *suppressor of cytokine signalling-3* (SOCS3), o que provoca a inibição da fosforilação do resíduo de tirosina do *insulin receptor substrate-1* (IRS-1), bloqueando, assim, a captação da glucose estimulada pela insulina (Cawthorn & Sethi, 2008).

O TNF- α também tem capacidade para comprometer a sensibilidade à insulina sem o envolvimento de factores de transcrição. De facto, o TNF- α pode inibir a fosforilação do receptor de insulina e do IRS-1, processo crítico na via de sinalização da insulina após a ligação desta hormona ao seu receptor (Antuna-Puente et al., 2008) (Cawthorn & Sethi, 2008). Esta citocina é capaz de induzir a fosforilação de um resíduo de serina crítico do IRS-1 mediada por JNK (Dyck et al., 2006) (Cawthorn & Sethi, 2008) (Maury & Brichard, 2010) promovendo quer a degradação do IRS-1, quer a inibição da interacção deste substrato com o receptor da insulina (Cawthorn & Sethi, 2008).

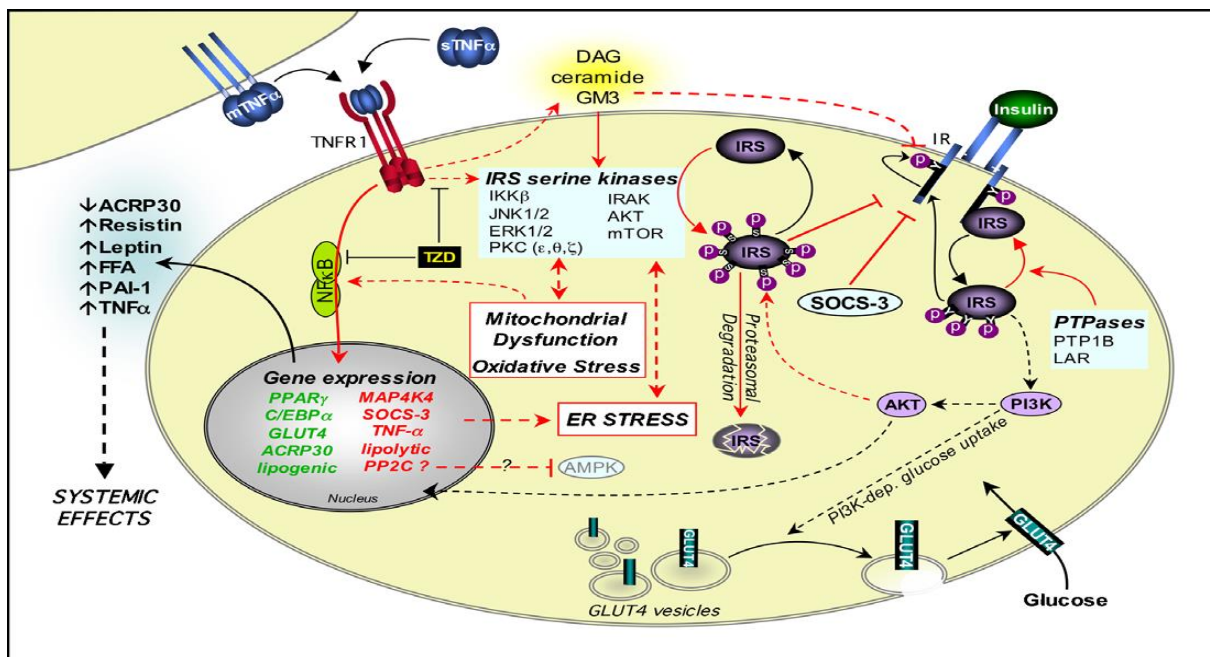


Figura I. Mecanismos da resistência à insulina induzida pelo TNF- α no tecido adiposo. As setas negras representam efeitos que promovem a sinalização pela insulina. Setas vermelhas representam efeitos que antagonizam a sinalização pela insulina (Adaptado de Cawthorn & Sethi, 2008).

No fígado, esta fosforilação anormal do IRS-I é o mecanismo mais aceito em relação à resistência hepática à insulina (Li et al., 2013). Neste caso, as células de Kupffer, que são os macrófagos residentes deste tecido (Li et al., 2013) e o tecido adiposo visceral (Maury & Brichard, 2010) são a fonte principal de TNF- α . No entanto é necessária mais investigação científica, de forma a estabelecer qual ou quais os mecanismos pelos quais o TNF- α induz resistência à insulina no fígado (Li et al., 2013).

Relativamente ao músculo esquelético, demonstrou-se, *in vitro*, que esta adipocina inibe a translocação do GLUT4 e, portanto, a internalização celular de glucose. Este efeito ocorre também devido à fosforilação anormal do IRS-I, contudo, além da JNK, poderá também envolver a activação das *mitogen activated protein kinase* (MAPK) e da *I κ B kinase* (IKK) (Dyck et al., 2006) (Cawthorn & Sethi, 2008). No entanto, tem sido sugerido que a vasculatura é um alvo importante do TNF- α , tendo-se demonstrado que esta citocina inibe as respostas hemodinâmicas estimuladas pela insulina, o que pode limitar o acesso da insulina e/ou da glucose e, assim, contribuir para a inibição da captação de glucose pelo músculo esquelético estimulada pela insulina (Dyck et al., 2006).

O TNF- α pode afectar a função e sobrevivência das células β pancreáticas, induzindo este último efeito através da activação do NF- κ B, o qual pode induzir a apoptose nestas

células, mas também através da indução da expressão de amilina, o que pode provocar a acumulação da proteína amilóide nas células β (Dunmore & Brown, 2013). Esta proteína pode provocar a destruição das células β , por vários mecanismos, nomeadamente stress do retículo endoplasmático, defeitos na autofagia, aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, danificação da membrana mitocondrial, permeabilização da membrana celular, activação da Calpaína-2, stress oxidativo e a activação da apoptose, no entanto estes mecanismos ainda não estão totalmente caracterizados (Cao et al., 2013). Relativamente à secreção de insulina pelas células β , vários estudos demonstraram que o TNF- α pode inibir directamente a secreção de insulina (Dunmore & Brown, 2013). No entanto, é necessária mais investigação científica para comprovar estes dados,

Em resumo, o TNF- α exerce múltiplas acções em diversos tecidos com interferência ao nível do metabolismo da glucose, lipogénese, adipogénese e funções endócrinas, levando à disfunção celular e metabólica, em que um mecanismo crítico, nomeadamente no contexto deste trabalho, é a resistência à insulina no tecido adiposo.

Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina multifuncional produzida por diversas células, entre as quais monócitos/macrófagos e adipócitos. Esta citocina tem capacidade para produzir efeitos anti-inflamatórios e pró-inflamatórios (Li et al., 2013).

A libertação *in vivo* de IL-6 pelo tecido adiposo contribui para cerca de 15-30% dos níveis plasmáticos desta citocina nos humanos. A quantidade de IL-6 libertada pelo tecido adiposo visceral é duas a três vezes maior do que a quantidade libertada pelo tecido adiposo subcutâneo, no entanto, a maior parte da IL-6 produzida pelo tecido adiposo é proveniente das células do estroma vascular (Antuna-Puente et al., 2008) (Maury & Brichard, 2010). Os níveis sanguíneos de IL-6, bem como a sua libertação a partir do tecido adiposo aumentam na obesidade (Maury & Brichard, 2010) (Wunderlich et al., 2013), apresentando, assim, uma correlação positiva com o aumento do índice de massa corporal (IMC) e com o aumento de ácidos gordos no plasma (Piya et al., 2013). Este aumento na expressão da IL-6, pelo tecido adiposo, deve-se, principalmente à infiltração de macrófagos neste tecido, observada na obesidade (Wunderlich et al., 2013). Adicionalmente, o TNF- α tem a capacidade de estimular a produção de IL-6 (Coppack, 2001). Como a expressão do TNF- α aumenta na obesidade, é provável que este efeito contribua para o aumento da expressão da IL-6, observado na mesma.

A expressão desta citocina também se encontra aumentada em indivíduos com DM tipo 2 (Piya et al., 2013) e, aumenta o risco de desenvolvimento de DM tipo 2 em indivíduos

sem a doença (Piya et al., 2013) (Wunderlich et al., 2013), levantando a hipótese de que a IL-6 poderá estar associada à resistência à insulina e às suas complicações (Antuna-Puente et al., 2008) (Maury & Brichard, 2010).

O receptor da IL-6 (IL-6R) pertence à família de receptores de citocinas de classe I, os quais usam Janus cinases (JAK) como vias de sinalização intracelular (Maury & Brichard, 2010), das quais se destaca a JAK2. A activação desta cinase induz a activação da *signaling transducer and activator of transcription 3* (STAT3), que por sua vez irá modular a expressão de vários genes, provocando, por exemplo, um aumento da expressão do SOCS3 (Wunderlich et al., 2013).

Em concentrações fisiológicas, esta adipocina aumenta a sensibilidade tecidual à insulina, quer no fígado, através da activação da STAT3, que induz a supressão da produção hepática de glucose, regulando, desta maneira, a gluconeogénese (Li et al., 2013), quer no músculo esquelético. Neste tecido, este efeito da IL-6 ocorre durante exercício físico intenso (Piya et al., 2013) (Wunderlich et al., 2013), possivelmente através da activação da cinase activada pelo AMP (AMPK) (Antuna-Puente et al., 2008). A AMPK é uma proteína reguladora presente em diversas células, sendo activada pelo adenosina monofosfato (AMP). Alguns dos efeitos da AMPK compreendem a diminuição da actividade da acetil-coA carboxilase, o aumento da oxidação de ácidos gordos e supressão de enzimas lipogénicas. A AMPK aumenta também a captação de glucose, mas essa captação parece ser independente de insulina, contrariamente ao que foi referido anteriormente. A hipótese sugerida é a de que, no músculo esquelético, a AMPK induz a translocação do GLUT4, estimulada por contracção, aumentando a captação de glucose por este tecido. A translocação do GLUT4 ocorre através da fosforilação da proteína activadora da Rab guanosina trifosfatase (GAP), ASI60, semelhante à fosforilação que a insulina induz na mesma proteína. Este efeito diminui a actividade da Rab-GTPase, aumentando assim a entrada de GTP no GLUT4, promovendo, assim, a sua translocação e fusão com a membrana celular (Mackenzie & Elliott, 2014).

No entanto, na obesidade, o aumento da sinalização pela IL-6, provoca um aumento nos níveis de SOCS3 (Maury & Brichard, 2010) (Wunderlich et al., 2013), nos três órgãos sensíveis à insulina: fígado, tecido adiposo e músculo esquelético (Wunderlich et al., 2013). Como descrito para o TNF- α , o SOCS3 actua sobre o IRS-I, provocando a ubiquitinação deste substrato e posterior degradação proteossomal (Maury & Brichard, 2010) (Wunderlich et al., 2013), induzindo, assim, resistência à insulina.

Outro mecanismo sugerido para a resistência à insulina mediada pela IL-6 envolve a activação da tirosina fosfatase (Antuna-Puente et al., 2008).

No entanto, para já são desconhecidos os efeitos desta adipocina sobre as células β pancreáticas.

Em suma, a IL-6 apresenta uma dualidade de efeitos (Wunderlich et al., 2013) (Li et al., 2013), promovendo o metabolismo da glucose em concentrações fisiológicas e diminuindo-o quando há um aumento crónico dos níveis desta citocina.

Adiponectina

A adiponectina é uma proteína altamente expressa no tecido adiposo, nomeadamente pelos adipócitos, e está presente na corrente sanguínea em três formas: trímeros, hexâmeros e multímeros de elevado peso molecular (Maury & Brichard, 2010). A sua expressão é maior no tecido adiposo subcutâneo do que no tecido adiposo visceral (Antuna-Puente et al., 2008) e a sua concentração plasmática é muito superior à concentração plasmática das outras adipocinas (Dyck et al., 2006).

A adiponectina desempenha um papel protector no desenvolvimento de doenças metabólicas (Lee & Kwak, 2014), principalmente a adiponectina de elevado peso molecular (Maury & Brichard, 2010) (Li et al., 2013).

No entanto, os níveis plasmáticos de adiponectina correlacionam-se negativamente com o IMC, uma vez que em indivíduos obesos e indivíduos com DM tipo 2 os níveis plasmáticos de adiponectina estão diminuídos (Antuna-Puente et al., 2008) (Maury & Brichard, 2010), e alterações no gene da adiponectina estão associadas ao desenvolvimento desta última patologia (Kadowaki & Yamauchi, 2005).

A produção de adiponectina pelos adipócitos pode ser regulada ao nível da expressão do seu gene e ao nível da secreção e formação das suas formas multiméricas. Na obesidade, há um aumento do stress oxidativo, da inflamação e infiltração de macrófagos no tecido adiposo. As espécies reactivas de oxigénio (ROS) e as citocinas pró-inflamatórias (Guerre-Millo, 2008), nomeadamente o TNF- α (Maury & Brichard, 2010) são potentes inibidores da expressão do gene da adiponectina, contribuindo para a diminuição da libertação da adiponectina pelo tecido adiposo na obesidade. No entanto, a adiponectina apresenta um efeito anti-inflamatório nas células endoteliais e em macrófagos. Neste sentido, a diminuição da produção de adiponectina na obesidade agrava a inflamação e o estado pró-inflamatório dos macrófagos no tecido adiposo, criando um ciclo vicioso, que constantemente diminui a libertação de adiponectina (Guerre-Millo, 2008). Por outro lado, as tiazolidinedionas, que são agonistas do PPAR γ , aumentam os níveis plasmáticos de adiponectina (Dyck et al., 2006) (Guerre-Millo, 2008). De facto, o PPAR γ transactiva o promotor do gene da adiponectina.

Este efeito origina um aumento da expressão do último, o que conduz ao aumento da produção de adiponectina (Guerre-Millo, 2008).

A adiponectina exerce os seus efeitos metabólicos através de dois receptores: AdipoR1, expresso preferencialmente no músculo esquelético, e AdipoR2, expresso preferencialmente no fígado (Guerre-Millo, 2008) (Maury & Brichard, 2010), o que pressupõe que a adiponectina exerce os seus efeitos preferencialmente no músculo e no fígado (Guerre-Millo, 2008). O AdipoR1 origina a activação da AMPK, enquanto que o AdipoR2 origina a activação do PPAR α (Maury & Brichard, 2010) (Lee & Kwak, 2014).

No músculo esquelético, como referido anteriormente, a activação do AdipoR1 conduz à activação da AMPK, através da interacção do receptor com uma proteína adaptadora que contém um domínio que possui homologia com a pleckstrina, a APPL1, aumentando a captação da glucose (Maury & Brichard, 2010) (Lee & Kwak, 2014). A APPL1 também interage com moléculas envolvidas na via de sinalização da insulina, sugerindo possíveis efeitos da adiponectina nesta via (Guerre-Millo, 2008). A activação da AMPK também inibe a acetil-coA carboxilase, que é uma enzima que converte o acetil-coA em malonil-coA, inibindo, assim, a lipogénese. Este efeito, bem como o aumento da oxidação de ácidos gordos e a diminuição da quantidade dos transportadores CD36 e a proteína ligante de ácidos gordos (FABPpm) na membrana plasmática, originam um aumento na sensibilidade à insulina (Dyck et al., 2006) (Antuna-Puente et al., 2008). Adicionalmente, o AdipoR2 também é expresso no músculo esquelético, embora em menor extensão do que o AdipoR1. A activação deste receptor conduz à activação do PPAR α (Maury & Brichard, 2010) (Lee & Kwak, 2014), que promove o aumento da expressão dos genes que codificam a acil-coA oxidase, envolvida na combustão dos ácidos gordos, e da *uncoupling protein 2* (UCP2), envolvida na dissipação de energia (Kadowaki & Yamauchi, 2005). Deste modo, adiponectina aumenta o consumo de energia, reduzindo as reservas de triacilgliceróis no músculo esquelético, o que aumenta a sensibilização à insulina, uma vez que, o excesso de triacilgliceróis interfere com a activação da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) estimulada pela insulina, diminuindo a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática (Kadowaki & Yamauchi, 2005).

No fígado, a adiponectina exerce a maioria dos seus efeitos através do AdipoR2, o que conduz, de forma indirecta, a um aumento da sensibilidade à insulina, como referido anteriormente. Para além deste efeito, a activação do AdipoR1, no fígado, diminui a expressão de enzimas envolvidas na gluconeogénese (Guerre-Millo, 2008) (Li et al., 2013), nomeadamente a fosfoenolpiruvato carboxicinase e a glucose-6-fosfatase (Kadowaki & Yamauchi, 2005).

Nas células β do pâncreas, a adiponectina aumenta a actividade da ceramidase, o que diminui a apoptose induzida por ceramidas, a qual poderá envolver a activação da caspase 8. Além deste efeito, a adiponectina também poderá aumentar a proliferação destas células, através da produção de pequenas quantidades de espécies reactivas de oxigénio (ROS), o que envolve a inibição de enzimas antioxidantes, nomeadamente a superóxido dismutase. Ao contrário de elevados níveis de ROS, que apresentam um efeito destrutivo, baixos níveis destas moléculas oxidantes poderão desempenhar um papel fisiológico na regulação do tamanho das células β . A adiponectina, através destes dois efeitos inibição da apoptose e aumento da proliferação das células β contribui para a preservação das células β (Dunmore & Brown, 2013).

Em suma, a adiponectina aumenta captação de glucose no músculo esquelético, por indução da translocação do GLUT4 e diminui a gluconeogénese, por diminuição da expressão da fosfoenolpiruvato carboxicinase e da glucose-6-fosfatase. Também apresenta uma acção indirecta sobre a sensibilidade à insulina, através do aumento da combustão e oxidação de ácidos gordos e da dissipação de energia.

Leptina

A leptina é um peptídeo com estrutura semelhante às citocinas codificado pelo gene *ob* (Dyck et al., 2006). É expressa principalmente no tecido adiposo subcutâneo, sendo produzida pelos adipócitos e regula a ingestão de alimentos e a homeostase energética (Antuna-Puente et al., 2008) (Maury & Brichard, 2010), funcionando como sendo um sinal para o cérebro, com o intuito de inibir a ingestão de alimentos. Deste modo, a obesidade caracteriza-se por níveis elevados de leptina, uma vez que é necessário diminuir a ingestão de alimentos (Maury & Brichard, 2010).

Os efeitos da leptina ocorrem através da ligação desta adipocina ao seu receptor (Dyck et al., 2006). O receptor da leptina (LepR) existe em várias isoformas, incluindo quatro isoformas curtas e uma isoforma longa (LepRb). O LepRb, activa a JAK2, que provoca a fosforilação deste receptor, o qual se encontra ligado à STAT3, deste modo, regulando a homeostase da energia e exercendo a sua função neuroendócrina (Wunderlich et al., 2013).

No músculo esquelético, a leptina, tal como a adiponectina, induz a activação da AMPK, o que resulta em dois efeitos: estimulação da oxidação dos ácidos gordos e indução da translocação do GLUT4. Estes dois efeitos são comuns com os efeitos da adiponectina (Dyck et al., 2006).

Como foi referido anteriormente, existem duas isoformas predominantes do LepR: a isoforma curta e a isoforma longa. No músculo esquelético a expressão da isoforma curta é

superior à expressão da isoforma longa. Neste tecido, a leptina activa várias moléculas envolvidas na via de sinalização da insulina, como a PI3K e a proteína cinase B (PKB), também denominada de Akt (Dyck et al., 2006). A ligação da insulina ao seu receptor, nos tecidos periféricos, provoca a fosforilação de resíduos de tirosina no IRS-1, o que induz a activação da PI3K, a qual irá activar a Akt, levando à fosforilação da AS160, a qual funciona como substrato da Akt. Por sua vez, como referido anteriormente, a fosforilação da AS160 diminui a actividade da Rab-GTPase, o que irá promover a translocação do GLUT4 para a membrana celular (Mackenzie & Elliott, 2014). A activação da PI3K e Akt, pela leptina, é mediada pela STAT3 (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013), cuja activação é mediada pelo LepRb (Wunderlich et al., 2013). No entanto, a leptina, através da isoforma curta do seu receptor, induz a activação da JAK2, sem activação da STAT3. A JAK2, por sua vez pode activar directamente o IRS-1, o que irá originar a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática, aumentando a captação de glucose (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013). Estes efeitos traduzem-se num aumento da acção da insulina (Dyck et al., 2006) (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013).

No fígado, não há consenso em relação aos mecanismos pelos quais a leptina aumenta a acção da insulina. Alguns autores defendem a activação da AMPK (Kahn et al., 2005), enquanto outros defendem a PI3K (Li et al., 2013).

A leptina apresenta também efeitos ao nível da secreção de insulina pelas células β do pâncreas. Estas células apresentam uma resposta em forma de U à acção da leptina (Marroquí et al., 2012) (Dunmore & Brown, 2013), em que baixas concentrações de leptina inibem a libertação de insulina, enquanto que concentrações mais elevadas desta hormona estimulam a libertação de insulina (Dunmore & Brown, 2013). As células β expressam o LepRb, bem como a isoforma curta do receptor da leptina. A ligação da leptina ao LepRb, induz a fosforilação de resíduos de tirosina neste receptor, pela JAK2, o qual irá, posteriormente, recrutar e fosforilar a STAT3 (Wunderlich et al., 2013) (Dunmore & Brown, 2013). Esta estimulação da via de sinalização JAK/STAT induz a expressão do SOCS3, o qual poderá diminuir a expressão do gene da pró-insulina. No entanto, esta hipótese foi apenas observada em modelos animais. (Marroquí et al., 2012). Além deste possível efeito, a estimulação da via de sinalização JAK/STAT induz um aumento da actividade dos canais de potássio dependentes de ATP, provocando a hiperpolarização da membrana plasmática das células β pancreáticas, bloqueando a libertação de insulina. Esta activação da via JAK/STAT pode aumentar a actividade dos canais de potássio dependentes de ATP de quatro formas distintas: activação directa; através da activação da AMPK, a qual pode inibir directamente a síntese e a secreção de insulina; activação da PI3K, envolvida na

via de sinalização da insulina e consequente formação de fosfodiesterase-3B (PDE-3B), a qual aumenta a actividade dos canais de potássio dependentes de ATP e regula negativamente a activação da proteína cinase A, a qual estimula a síntese e secreção da insulina; e inibição de uma fosfatase de proteínas e lípidos, a proteína homóloga da fosfatase e da tensina, a qual desfosforila o fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato (PtdIns(3,4,5)P3), também comum à via de sinalização da insulina. Este último efeito origina um aumento nos níveis de PtdIns(3,4,5)P3, o qual é depois transformado em PDE-3B, que irá promover a activação dos canais de potássio dependentes de ATP (Dunmore & Brown, 2013). Deste modo a leptina pode inibir a síntese e secreção da insulina através de uma acção directa sobre os canais de potássio dependentes de ATP, ou aumentando a sensibilidade à insulina. Contudo, o papel da leptina na preservação das células β não está ainda bem esclarecido, podendo inibir ou induzir a apoptose nestas células (Marroquí et al., 2012).

Como foi referido anteriormente, na obesidade, verifica-se um aumento dos níveis plasmáticos da leptina, sem se assistir ao concomitante aumento da sensibilidade à insulina induzido por esta proteína, o que pressupõe que, na obesidade haja o desenvolvimento de resistência à leptina (Antuna-Puente et al., 2008) (Maury & Brichard, 2010). Esta resistência à acção da leptina na obesidade pode ocorrer por dois mecanismos distintos: a saturação do transporte da leptina através da barreira hemato-encefálica, devido à elevação excessiva dos seus níveis plasmáticos; ou devido à activação do SOCS3, que como referido anteriormente, funciona como um regulador negativo de citocinas (Wunderlich et al., 2013).

A leptina interfere no metabolismo da glucose e dos ácidos gordos, promovendo a sensibilidade à insulina. Assim, esta adipocina contribui para a regulação da glicémia, quer através da estimulação da captação periférica de glucose, quer através da regulação da síntese e secreção da insulina, em que a leptina apresenta uma dualidade de efeitos, contribuindo para a hiperinsulinémia verificada na obesidade, de forma a aumentar a captação de glucose pelos tecidos periféricos. Este último efeito é exacerbado pela resistência à leptina verificada na obesidade.

Resistina

A resistina é uma molécula sinalizadora rica em cisteína derivada de adipócitos. Esta proteína está envolvida em vários processos inflamatórios. Nos humanos, esta adipocina é expressa preferencialmente pelo tecido adiposo unilocular, sendo principalmente expressa por macrófagos.

Os níveis plasmáticos desta adipocina aumentam na obesidade e na diabetes tipo 2. A sua libertação é estimulada por processos inflamatórios, pela IL-6, hiperglicémia e por

algumas hormonas, nomeadamente a hormona de crescimento e as hormonas sexuais (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013). Por outro lado, esta proteína aumenta a libertação de TNF- α e IL-6 pelos adipócitos, bem como aumenta a expressão do receptor *Toll-like 2* (TLR2), da subunidade β da IKK (IKK β) e da JNK, o que sugere possíveis mecanismos pró-inflamatórios para esta adipocina nos adipócitos, através do NF- κ B e da JNK (Piya et al., 2013). Nos humanos, a resistina parece desempenhar preferencialmente um papel pró-inflamatório, uma vez que está envolvida no recrutamento de células do sistema imunológico e, como referido anteriormente, na secreção de factores pró-inflamatórios (Li et al., 2013).

Como foi referido anteriormente, os níveis plasmáticos de resistina aumentam na obesidade, ou seja, correlacionam-se positivamente com o IMC e com a percentagem corporal de massa gorda. Esta adipocina está envolvida na angiogénese e na diferenciação dos adipócitos (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013), mais concretamente, inibindo a diferenciação dos adipócitos (Antuna-Puente et al., 2008).

Relativamente ao papel da resistina sobre a sensibilidade à insulina, foi demonstrado que esta proteína antagoniza a acção da insulina. No entanto o mecanismo que medeia este efeito não está completamente elucidado. Potenciais mecanismos pelos quais a resistina induz resistência à insulina poderão envolver o aumento da expressão da JNK1, e do IKK β (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013), que como referido anteriormente, podem inactivar o IRS-1 (Dyck et al., 2006) (Cawthorn & Sethi, 2008). No entanto, foi demonstrado, utilizando uma linha de células hepáticas HepG2 que a resistina diminui a fosforilação da Akt e da cinase 3 da glicogénio sintase (GSK3), estimuladas pela insulina. Assim, a resistina poderá induzir resistência hepática à insulina, pela inibição da Akt, inibindo assim a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática dos hepatócitos, e pela inibição da GSK3, uma vez que ambas são reguladas pela insulina (Li et al., 2013).

Relativamente à acção da resistina sobre as células β pancreáticas, em humanos, apenas foi demonstrado que estas células expressam esta proteína e que a mesma se encontra sobre-regulada na DM tipo 2 (Dunmore & Brown, 2013).

Visfatina

A visfatina é expressa em diversas células e tecidos, incluindo o tecido adiposo. Neste, é produzida principalmente pelo tecido adiposo visceral durante a diferenciação dos adipócitos (Antuna-Puente et al., 2008) (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013), sendo produzida principalmente por macrófagos. A expressão desta adipocina é modulada por factores de crescimento, pelo TNF- α , pela IL-6 e por glucocortióides (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013).

A visfatina apresenta uma homologia significativa, tanto estrutural como funcional, com a nicotinamida fosforribosiltransferase (NAMPT) (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013), a qual converte a nicotinamida a nicotinamida mononucleótido (NMN), o qual é um precursor do NAD (Maury & Brichard, 2010).

Existem indícios de que os níveis plasmáticos desta adipocina estejam aumentados na obesidade e na DM tipo 2, no entanto os vários estudos realizados com o objectivo de comprovar esta informação tem demonstrado resultados contraditórios (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013).

A visfatina apresenta efeitos semelhantes à insulina, mimetizando-a (Antuna-Puente et al., 2008) (AL-Suhaimi & Shehzad, 2013). Esta proteína induz a fosforilação do IRS-1 e do IRS-2, e consequente activação da PI3K e PKB. Este efeito poderá ocorrer devido ao facto de a visfatina se ligar ao receptor da insulina, no entanto, essa ligação ocorre num local do receptor diferente daquele ao qual a insulina se liga. No entanto, as concentrações plasmáticas de visfatina após uma refeição são significativamente mais baixas que as concentrações plasmáticas da insulina, o que sugere que, devido a este facto, a visfatina exerce apenas um pequeno efeito na glicémia, em indivíduos não obesos e sem DM tipo 2 (Antuna-Puente et al., 2008).

Nas células β do pâncreas, como a biossíntese de NAD, induzida pela NAMPT, promove a secreção de insulina estimulada pela glucose, através da activação da sirtuina-1, a qual é uma desacetilase dependente da NAD, a visfatina poderá ter uma acção estimulatória na secreção de insulina estimulada pela glucose, devido à sua homologia com a NAMPT. O NAD também regula, nestas células, a expressão do *pancreatic and duodenal homeobox 1* (PDX1), também denominado de factor promotor da insulina 1, o qual regula a transcrição da insulina (Dunmore & Brown, 2013). Como foi referido anteriormente, a visfatina também tem a capacidade de activar os receptores da insulina, através da sua fosforilação (Antuna-Puente et al., 2008). Este efeito é também observado nas células β do pâncreas (Dunmore & Brown, 2013). Deste modo, a visfatina também poderá exercer efeitos benéficos no controlo da insulinémia.

Esta proteína também demonstrou, em cultura celular de células β pancreáticas, uma acção estimulatória na proliferação das células β do pâncrea, bem como uma inibição da apoptose destas células (Dunmore & Brown, 2013). Estes dados são consistentes com o facto de que os níveis plasmáticos de visfatina aumentam com a deterioração das células β pancreáticas, em indivíduos com DM tipo 2 (Antuna-Puente et al., 2008).

Em resumo, a visfatina tem a capacidade de mimetizar a insulina, apresentando também um efeito benéfico ao nível da preservação das células β , o que a poderá tornar

num possível alvo terapêutico. No entanto essa etapa ainda não é concretizável, uma vez que é necessária uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes a esta adipocina.

Apelina

A apelina constitui o ligando endógeno do receptor órfão acoplado à proteína G, o receptor APJ (Maury & Brichard, 2010) (Dunmore & Brown, 2013), o qual possui homologia com o receptor da angiotensina II. A apelina é expressa em vários tecidos, incluindo o tecido adiposo. Neste, esta proteína é expressa tanto pelos adipócitos, como pelas células do estroma vascular (Maury & Brichard, 2010).

A expressão da apelina pelo tecido adiposo aumenta na obesidade, bem como os seus níveis plasmáticos (Maury & Brichard, 2010) e, essa expressão parece ser sobre-regulada pelo TNF- α (Piya et al., 2013).

Esta proteína parece aumentar a utilização de glucose, a sensibilidade à insulina e a lipólise, no músculo esquelético e no tecido adiposo (Piya et al., 2013). No entanto, estes efeitos ainda só foram observados em modelos animais (Maury & Brichard, 2010).

O receptor da apelina é expresso pelos ilhéus de Langerhans e, a activação deste receptor pela apelina inibe a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Este efeito, demonstrado em cultura celular de células β , ocorre por activação da PDE-3B pela PI3K. Dados recentes também sugerem que a apelina é expressa pelas células α e β do pâncreas, o que levanta a hipótese de esta adipocina actuar de forma parácrina e/ou autócrina (Dunmore & Brown, 2013). No entanto, é necessária muito mais investigação científica, de forma a caracterizar melhor a apelina, a sua regulação e os seus efeitos, nomeadamente na sensibilidade à insulina e na função das células β pancreáticas.

Omentina

A omentina é uma proteína, descoberta recentemente, produzida pelo tecido adiposo omental e, neste, é produzida pelas células do estroma vascular. Esta proteína possui duas isoformas: omentina 1 e omentina 2, sendo a primeira isoforma a mais expressa em humanos. A omentina apresenta efeitos benéficos sobre a sensibilidade à insulina, a qual se encontra reduzida na obesidade e na DM tipo 2 (Piya et al., 2013). No entanto, os níveis plasmáticos e a expressão do gene da omentina são menores em indivíduos obesos, do que em indivíduos não obesos. Deste modo, a omentina apresenta uma relação negativa com o IMC, níveis de leptina e resistência à insulina e, por outro lado, correlaciona-se positivamente com os níveis de adiponectina colesterol HDL (HDL-C) (Antuna-Puente et al., 2008).

Foi demonstrado que a omentina aumenta a captação de glucose pelos adipócitos, estimulada pela insulina e promove a fosforilação da PKB, favorecendo a acção da insulina (Antuna-Puente et al., 2008).

Além do efeito de sensibilização à insulina, a omentina desempenha uma acção anti-inflamatória, inibindo a expressão, em células endoteliais e células vasculares do músculo liso, de moléculas de adesão induzida pelo TNF- α (Piya, McTernan, & Kumar, 2013).

Apesar de haver alguma evidência de que a omentina apresenta efeitos benéficos sobre a sensibilidade à insulina, mais investigação científica será necessária, de modo a elucidar os mecanismos pelos quais esses efeitos ocorrem.

Vaspina

A vaspina é uma proteína que pertence à família dos inibidores da protease de serina. Esta proteína é expressa pelo tecido adiposo visceral e é estimulada na obesidade (Antuna-Puente et al., 2008) e na DM tipo 2 (Piya et al., 2013). A presença de insulina normaliza os níveis plasmáticos de vaspina. Este efeito também é observado com fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina, como por exemplo a pioglitazona. Em murganhos obesos, a vaspina demonstrou melhorar a resistência à insulina e a tolerância aos hidratos de carbono (Antuna-Puente et al., 2008). No entanto, é necessária mais investigação científica em relação a esta adipocina, de forma a determinar qual o papel que desempenha na obesidade e na resistência à insulina, e os mecanismos pelos quais esse papel é exercido.

Quemerina

A quemerina é uma adipocina descoberta recentemente, que actua na regulação da adipogénese e do metabolismo nos adipócitos. Nos humanos, parece desempenhar preferencialmente um papel pró-inflamatório, apresentando uma relação positiva com outros marcadores da inflamação, como o TNF- α , a IL-6, proteína C-reativa, leptina e resistina (Piya et al., 2013). No entanto, apesar de haver evidência de que, em humanos, a quemerina apresenta uma relação positiva com a inflamação, é necessário investigar qual o seu papel exacto na inflamação, bem como alguma possível ligação entre a quemerina e a sensibilidade à insulina.

Conclusão

As adipocinas desempenham um papel importante na patofisiologia da sensibilidade à insulina. Os mecanismos responsáveis por este papel são complexos e não estão totalmente compreendidos. Ficou claro através da descrição pormenorizada das vias e processos

celulares nos quais as citocinas intervêm que o fenómeno é complexo e que a acção das várias citocinas se cruza por vezes com efeitos antagónicos. De tal descrição resulta uma noção de carácter mais geral e que aponta para que o excesso de tecido adiposo poderá exercer os seus efeitos negativos na sensibilidade à insulina através da produção excessiva de TNF- α , IL-6 e resistina.

Os dados apresentados sugerem que a resistência à insulina verificada na obesidade poderá ser uma resposta do organismo para tentar eliminar o excesso de tecido adiposo. Este efeito é obtido, principalmente, através da diminuição da produção de adiponectina e da indução de resistência à leptina. Ora estas duas adipocinas promovem a eliminação do tecido adiposo, mas ao mesmo tempo, aumentam a sensibilidade à insulina, a qual estimula a lipogénese. Por outro lado, o TNF- α , a IL-6 promovem a eliminação do tecido adiposo, na obesidade, mas também diminuem a sensibilidade à insulina, o que poderia reverter a obesidade. No entanto, a obesidade caracteriza-se por elevado apetite e elevados níveis plasmáticos de leptina, o que sugere o desenvolvimento de resistência a esta adipocina. Estas são algumas ideias gerais que estão a emergir dos vários estudos realizados mas, devido à complexidade das interacções moleculares e mecanismos nos quais as citocinas participam, é necessária mais investigação científica para clarificar o papel das adipocinas na fisiopatologia da resistência à insulina, bem como os efeitos que exercem nas células β do pâncreas.

Bibliografia

- AL-Suhaimi, E. A., Shehzad, A. 2013. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *European Journal of Medical Research* 18, 1-12.
- Antuna-Puente, B., Feve, B., Fellahi, S., Bastard, J. P. 2008. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 34, 2-11.
- Bulló, M., Casas-Agustench, P., Amigó-Correig, P., Aranceta, J., Salas-Salvadó, J. 2006. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutrition* 10, 1164-1172.
- Cao, P., Marek, P., Noor, H., Patsalo, V., Tu, L. H., Wang, H., Abedini, A., Raleigh, D. P. 2013. Islet amyloid: From fundamental biophysics to mechanisms of cytotoxicity. *FEBS Letters* 587, 1106-1118.
- Cawthorn, W. P., Sethi, J. K. 2008. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Letters* 582, 117-131.
- Coppack, S. W. 2001. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society* 60, 349-356.
- Dunmore, S. J., Brown, J. E. 2013. The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology* 216, 37-45.
- Dyck, D. J., Heigenhauser, G. J., Bruce, C. R. 2006. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiologica* 186, 5-16.
- Guerre-Millo, M. 2008. Adiponectin: An update. *Diabetes & Metabolism* 34, 12-18.
- Kadowaki, T., Yamauchi, T. 2005. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews* 26, 439-451.
- Kahn, B. B., Alquier, T., Carling, D., Hardie, D. G. 2005. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metabolism* 1, 15-25.
- Lee, S., Kwak, H. B. 2014. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *Journal of Exercise Rehabilitation* 10, 54-59.
- Li, Y., Ding, L., Hassan, W., Abdelkader, D., Shang, J. 2013. Adipokines and hepatic insulin resistance. *Journal of Diabetes Research* 2013, 1-8.
- Mackenzie, R. W., Elliott, B. T. 2014. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 7, 55-64.

- Marroquí, L., Gonzalez, A., Neco, P., Caballero-Garrido, E., Vieira, E., Ripoll, C., Nadal, A., Quesada, I. 2012. Role of leptin in the pancreatic beta-cell: effects and signaling pathways. *Journal of Molecular Endocrinology* 49, 9-17.
- Maury, E., Brichard, S. M. 2010. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 314, 1-16.
- Piya, M. K., McTernan, P. G., & Kumar, S. 2013. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *Journal of Endocrinology* 216, 1-15.
- Wunderlich, C. M., Hovelmeyer, N., Wunderlich, F. T. 2013. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAK-STAT* 2, 1-7.