

Received: 13.12.2016
Accepted: 20.12.2017
Published: 05.05.2018

Wielokierunkowe działanie rezystyny w organizmie*

Multidirectional action of resistin in the organism

Anna Borsuk, Weronika Biernat, Dorota Zięba

Katedra Biotechnologii Zwierząt, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie

Streszczenie

W ostatnich latach otyłość jest traktowana jako choroba cywilizacyjna. Uważa się, że jest przyczyną chorób wielu układów, może sprzyjać rozwojowi licznych typów nowotworów oraz jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia insulinooporności oraz cukrzycy typu 2. Jednak jeszcze nie poznano dokładnie podłoża rozwoju otyłości. W ciągu wielu lat doświadczeń rozpoznano liczne czynniki warunkujące powstawanie tego schorzenia. Odkrycie rezystyny jako białka łączącego otyłość z cukrzycą typu 2 zapoczątkowało okres intensywnych badań nad tą cząsteczką. Jej rola w organizmie jest kontrowersyjna: u gryzoni jest odpowiedzialna za rozwój insulinooporności, jednak u ludzi to działanie jest niejednoznaczne. Białko wykazuje silne właściwości prozapalne, które mogą być związane z rozwojem chorób o podłożu zapalnym, m.in. miażdżycy. Wydaje się także, że rezystyna bierze udział w regulacji homeostazy energetycznej, głównie przez modulację metabolizmu węglowodanów czy lipidów; działa także jak związek anoreksygeniczny - hamuje łaknienie. Rezystyna wpływa również na funkcjonowanie wielu układów w organizmie, m.in. rozrodczego czy sercowo-naczyniowego. Niedawne doświadczenia sugerują, że rezystyna odgrywa rolę w rozwoju leptynooporności. W artykule omówiono aktualny stan wiedzy dotyczący biologicznych funkcji rezystyny w organizmie oraz jej potencjalną rolę w rozwoju leptynooporności, która z towarzyszącymi jej hiperinsulinemią oraz insulinoopornością mogą doprowadzić do zaburzeń homeostazy energetycznej i rozwoju licznych chorób.

Słowa kluczowe:

rezystyna • homeostaza energetyczna • zapalenie • insulinooporność • SOCS-3

Summary

In recent years obesity is treated as a civilization disorder. It is believed that it is the cause of diseases of many system, moreover, moreover obesity can promote the development of many types of cancers and is a major health hazard for insulin resistance and type 2 diabetes. Currently, the mechanisms underlying the development of obesity are not completely known. Over many years of experiments different factors contributing to the formation of obesity have been recognized. The discovery of resistin as a protein linking obesity to type 2 diabetes marked the beginning of a period of intensive research on this molecule. However, until now its role in the body has been controversial. In rodent resistin is responsible for the development of insulin resistance, but in humans this effect is ambiguous. This protein has strong proinflammatory properties, which can be associated with the development of inflammatory diseases, including atherosclerosis. It is possible that resistin is involved in the regulation of energy homeostasis, mainly by modulating the metabolism of carbohydrates and lipids; also, it acts as anorexigenic compound – it suppresses appetite. Resistin affects the functioning

*Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, projekt nr 2015/19/B/NZ9/01314.

	of many body systems, including reproductive and cardiovascular systems. Recent reports suggest that resistin can play a role in the development of resistance to leptin. The paper presents the current state of knowledge concerning the biological functions of resistin in the organism and its potential role in the development of leptin resistance. Leptin resistance together with hyperinsulinemia and insulin resistance all might lead to disorders of energy homeostasis and the development of numerous diseases.
Keywords:	resistin • energy homeostasis • inflammation • insulin resistance • SOCS-3
GICID	01.3001.0011.8252
DOI:	10.5604/01.3001.0011.8252
Word count:	7503
Tables:	–
Figures:	1
References:	99

Adres autorki: prof. dr hab. Dorota Zięba, Katedra Biotechnologii Zwierząt, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, ul. Rzędzina 1B, 30-248 Kraków, e-mail: rzrzeba@cyf-kr.edu.pl

Wykaz skrótów: **3βHSD** – dehydrogenaza 3β-hydroksysteroidowa (3β-hydroxysteroid dehydrogenase), **17βHSD** – dehydrogenaza 17β-hydroksysteroidowa (17β-hydroxysteroid dehydrogenase), **ADSF** – czynnik wydzielany przez adipocyty (adipocyte-specific secretory factor), **AgRP** – peptyd związany z umaszczeniem Agouti (agouti-related protein), **Akt** – kinaza białkowa B/Akt (Akt/protein kinase B), **AMPK** – kinaza aktywowana AMP (adenosine monophosphate-activated protein kinase), **CAP-1** – białko związane z cyklazą adenylową 1 (adenylyl cyclase-associated protein 1), **CART** – peptyd zależny od kokainy i amfetaminy (cocaine and amphetamine-regulated transcript), **CoA** – koenzym A (coenzyme A), **CYP19A1** – aromataza cytochromu P450 (cytochrome P450 aromatase), **ERK1/2** – kinaza regulowana czynnikami zewnętrznymi (extracellular signal regulated kinase 1/2), **FIZZ3** – cząsteczka obecna w obszarach zapalenia (found in inflammatory zone 3), **GH** – hormon wzrostu (growth hormone), **GLUT4** – transporter glukozy 4 (glucose transporter type 4), **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (intercellular adhesion molecule-1), **IL-1, -6, -12** – interleukiny 1, 6, 12 (interleukin-1, -6, -12), **IR** – receptor insuliny (insulin receptor), **IRS-1** – substrat receptora insulinowego 1 (insulin receptor substrate 1), **IRS-2** – substrat receptora insulinowego 2 (insulin receptor substrate 2), **JAK2** – kinaza Janusa 2 (Janus kinase 2), **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide), **MCP-1** – czynnik chemotaktyczny monocytów 1 (monocyte chemotactic protein-1), **MMP1** – metaloproteinaza macierzy 1 (matrix metalloproteinase 1), **MMP2** – metaloproteinaza macierzy 2 (matrix metalloproteinase 2), **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy (messenger ribonucleic acid), **mTOR** – ssaczy cel rapamycyny (mammalian target of rapamycin), **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB), **ng/ml** – nanogram/mililitr, **NPY** – neuropeptyd Y (neuropeptide Y), **p38 MAPK** – kinaza białka p38 aktywowana mitogenami (mitogen activated kinases), **PEPCK** – karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa (phosphoenolpyruvate carboxykinase), **PI3K** – kinaza 3-fosfatydilinozytolu (phosphoinositide-3-kinase), **PKA** – kinaza białkowa A (protein kinase A), **Pkcθ** – kinaza białkowa C typ θ (protein kinase C θ), **POMC** – proopiomelanokortyna (proopiomelanocortin), **PPARγ** – aktywowany przez proliferatory peroksosomów receptor gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **PTEN** – fosfataza tyrozynowa homologiczna z tensyną (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten), **PTP-1B** – białkowa fosfataza tyrozynowa 1B (protein tyrosine phosphatase 1B), **RELN** – cząsteczki podobne do rezystyny (resistin-like molecules), **ROR1** – receptor sierocy podobny do kinazy tyrozynowej 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1), **RSTN** – gen kodujący rezystynę, **siRNA** – krótki interferujący RNA (small interfering RNA), **SOCS-3** – supresor sygnalizacji cytokin 3 (suppressor of cytokine signaling 3), **STAT3** – białko przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję 3 (signal transducer and activator of transcription 3), **TLR4** – receptor Toll-podobny 4 (Toll like receptor 4), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α), **VCAM-1** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1 (vascular cell adhesion molecule-1), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (vascular endothelial growth factor), **VEGFR-1** – receptor czynnika wzrostu śródbłónka naczyń 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1), **VEGFR-2** – receptor czynnika wzrostu śródbłónka naczyń 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2).

WPROWADZENIE

Do połowy lat 90 ubiegłego stulecia uważano, że główna funkcja tkanki tłuszczowej polega na magazynowaniu zapasów energetycznych w postaci trójglicerydów oraz uwalnianiu ich w miarę potrzeby w postaci wolnych kwasów tłuszczowych. Obecnie twierdzi się, że jest aktywnym organem endokrynnym syntetyzującym biologicznie czynne peptydy. Związki te nazwano adipokinami; zalicza się do nich m.in. hormony, cytokiny oraz czynniki wzrostu. Uważa się, że tkanka tłuszczowa jest źródłem więcej niż 600 związków, jednak przypuszcza się, że nie jest to pełen zestaw substancji wydzielanych przez ten organ. W organizmie adipokiny biorą udział w licznych procesach fizjologicznych, m.in. uczestniczą w utrzymaniu prawidłowej homeostazy energetycznej przez kontrolę głodu i sytości, regulują wzrost, ponadto biorą udział w regulacji metabolizmu węglowodanów oraz tłuszczów, wpływają także na wrażliwość na insulinę. Adipokiny również regulują ciśnienie krwi, a także wzrost i funkcję śródbłonna naczyń. Związki te ponadto biorą udział w powstawaniu odpowiedzi immunologicznej w stanach zapalnych, a także w wielu innych procesach biologicznych [23].

CHARAKTERYSTYKA REZYSTYNY

Rezystyna została odkryta w 2001 r. jednocześnie przez trzy zespoły badawcze przy zastosowaniu różnych metod. Stepan i wsp. zidentyfikowali rezystynę w trakcie badań nad grupą leków przeciwcukrzycowych – tiazolidinedionów [86]. Kim i wsp. zidentyfikowali ją jako jeden z czynników wydzielanych przez adipocyty, który hamuje różnicowanie komórek tłuszczowych [41]. Trzecia grupa naukowców zidentyfikowała rezystynę w czasie doświadczeń nad nadwrażliwością dróg oddechowych oraz astmą jako homolog białek zapalnych [30]. Do tej pory zainteresowanie rezystyną związane było głównie z rolą, jaką przypisuje się jej w rozwoju insulinooporności. Obecnie uważa się, że białko to pełni w organizmie wiele różnorodnych funkcji.

W literaturze funkcjonują trzy nazwy tego białka – rezystyna, ADSF (adipocyte-specific secretory factor, czynnik wydzielany przez adipocyty) oraz FIZZ3 (found in inflammatory zone 3, cząsteczka obecna w obszarach zapalenia). Rezystyna jest małym białkiem bogatym w cysteinę, o masie cząsteczkowej 12,5 kDa; należy do rodziny cząsteczek podobnych do rezystyny (RELM) [87]. W krążeniu rezystyna występuje w formie dimeru. Tworzenie tej struktury zależy od zawartości dużej ilości reszt cysteinowych, co umożliwia powstawanie mostków dwusiarczkowych między monomerami przez wiązanie przy Cys26 [6]. Gen kodujący rezystynę (RSTN) jest umiejscowiony na chromosomie 19 u ludzi, u myszy natomiast znajduje się na chromosomie 8. U myszy postać prekursorowa rezystyny jest zbudowana ze 114 aminokwasów, postać dojrziała składa się z 94 aminokwasów, z czego 11 to cysteina. Ludzka rezystyna jest natomiast zbudowana ze 108 aminokwasów [1].

Mimo że od odkrycia rezystyny upłynęło już kilkanaście lat, nie udało się jeszcze zidentyfikować jej receptora. Jednak poznano kilka cząsteczek, które biorą udział w przekazywaniu sygnału rezystyny, a ponieważ białko to pełni wiele różnych funkcji, możliwe jest, że nie ma jednego typu receptora, lecz istnieje kilka jego rodzajów. U myszy wykryto, że rezystyna wiąże się do izoformy dekoryny na powierzchni progenitorowych komórek tłuszczowych i moduluje ekspansję białej tkanki tłuszczowej [19]. Ponadto, jako receptor rezystyny zidentyfikowany został receptor sierocy podobny do kinazy tyrozynowej 1 (ROR1). Wiążąc się do niego rezystyna może modulować adipogenezę oraz metabolizm węglowodanów [79]. U człowieka natomiast wykazano, że rezystyna prawdopodobnie przekazuje niektóre swoje funkcje prozapalne przez wiązanie się z białkiem związanym z cyklazą adenylową 1 (CAP-1) [44]. Innym zidentyfikowanym receptorem rezystyny może być receptor Toll-podobny 4 (TLR4). Wykazano, że rezystyna konkuruje z lipopolisacharydem (LPS) w wiązaniu się do TLR4 [89]. Wiążąc się do TLR4, rezystyna powoduje rozwój insulinooporności oraz aktywację cytokin prozapalnych [10]. Jednak są to tylko prawdopodobnie niektóre cząsteczki wiążące rezystynę. Niezbędne są dalsze badania w celu zidentyfikowania wszystkich funkcjonalnych receptorów rezystyny biorących udział w przekazywaniu sygnałów tego białka.

U szczurów rasy Wistar została odkryta izoforma rezystyny, którą nazwano s-rezystyną (krótka rezystyna). Jest wytwarzana w adipocytach białej tkanki tłuszczowej i nie jest wydzielana na zewnątrz komórki [21]. Wykazano, że pełni funkcje analogiczne do rezystyny.

REGULACJA SYNTEZY I WYDZIELANIA REZYSTYNY

Miejsce syntezy oraz wydzielania tego hormonu jest gatunkowo swoiste. U gryzoni ekspresja genu rezystyny zachodzi głównie w adipocytach białej tkanki tłuszczowej [86], u myszy mRNA rezystyny zostało ponadto wykryte w podwzgórzu oraz przysadce mózgowej [52]. U ludzi głównym źródłem rezystyny są komórki układu odpornościowego: komórki zapalne krwi obwodowej, monocyty, makrofagi, a także leukocyty [9,39,65]. U człowieka ekspresję rezystyny wykazano dodatkowo m.in. w szpiku kostnym, śledzionie, grasicy, mięśniach szkieletowych, żołądku, jelicie cienkim, wyspach trzustkowych, łożysku i macicy [65].

Stężenie rezystyny oraz jej wydzielanie znajdują się pod kontrolą czynników metabolicznych oraz hormonalnych. Koncentracja rezystyny w osoczu osobników zdrowych wynosi średnio około 15 ng/ml, natomiast wzrasta z wiekiem oraz zmienia się w stanach chorobowych, np. u osób z cukrzycą wynosi około 40 ng/ml [24]. Stężenie rezystyny w osoczu zależy także od statusu metabolicznego organizmu. Wykazano, że w stanie głodu zawartość rezystyny jest niższa niż w sytości [71]. Natomiast u osobników otyłych, zarówno gdy otyłość jest skutkiem wysokokalorycznej diety, jak i zabu-

rzeń genetycznych, stężenie rezystyny jest wyższe niż u osobników chudych [86]. Hiperglikemia również podwyższa koncentrację rezystyny w osoczu krwi [69]. Ekspresja mRNA rezystyny w tkance tłuszczowej szczurów oraz jej stężenie w osoczu krwi wykazują okołodobowe zmiany. W doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano, że wyższy poziom ekspresji rezystyny w tkance tłuszczowej występował w fazie ciemnej i był związany z przyjęciem pokarmu oraz ze wzrostem stężenia insuliny we krwi w odpowiedzi na pobieranie pokarmu. Natomiast w fazie jasnej, w której zwierzęta nie pobierały pokarmu, ekspresja mRNA rezystyny była znacznie niższa. Stężenie rezystyny we krwi było wyższe w ciągu dnia niż w nocy, co było skutkiem wzrostu ekspresji rezystyny w fazie ciemnej [59].

Do czynników stymulujących syntezę i uwalnianie rezystyny zalicza się cytokiny prozapalne. Wykazano, że ekspresja rezystyny w ludzkich makrofagach jest silnie indukowana przez IL-1 oraz IL-6, zwiększa się także pod wpływem LPS [39]. Czynnikiem regulującym ekspresję rezystyny jest hormon wzrostu (GH). Dootrzewnowe podanie GH spowodowało silną indukcję ekspresji rezystyny w białej tkance tłuszczowej u szczurów [22]. Ekspresja mRNA rezystyny jest również zależna od płci, u samców ekspresja rezystyny w tkance tłuszczowej była wyższa w porównaniu do samic szczurów. Ovariectomy nie spowodowała zmian w poziomie ekspresji rezystyny w tkance tłuszczowej samic, natomiast następstwem orchidektomii u samców był znaczny spadek ekspresji rezystyny w tej tkance. Może to sugerować udział testosteronu w regulacji wydzielania rezystyny [58]. Do inhibitorów ekspresji rezystyny zalicza się aktywowany przez proliferatory peroksyosomów receptor gamma (PPAR γ) [65]. Obniżenie koncentracji rezystyny następuje również wskutek podania leków przeciwcukrzycowych – tiazolidinedionów [86], będących aktywatorami PPAR γ . Hamujący wpływ na ekspresję rezystyny w adipocytach linii 3T3-L1 ma ponadto insulinopodobny czynnik wzrostu [18]. Synteza rezystyny jest także regulowana przez hormony tarczycowe – w doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach wykazano, że wpływają hamująco na wydzielanie rezystyny w tkance tłuszczowej tych gryzoni [58]. Natomiast wpływ insuliny oraz czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) na wydzielanie rezystyny jest kontrowersyjny. W przypadku insuliny, w doświadczeniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* wykazano, że obniża ona ekspresję mRNA rezystyny w adipocytach linii 3T3-L1 najprawdopodobniej przez aktywację ścieżek sygnalizacyjnych: kinazy regulowanej czynnikami zewnętrznymi (ERK1/2), kinazy białka p38 aktywowanej mitogenami (p38 MAPK), czy kinazy 3-fosfatydilinozytolu (PI3K) [40]. Jednak wykazano, że insulina może również stymulować ekspresję rezystyny. Doświadczenie przeprowadzone przez Rajala i wsp. na myszach wykazało, że u głodzonych zwierząt typu dzikiego insulina spowodowała podniesienie poziomu mRNA rezystyny w tkance tłuszczowej oraz koncentracji tego białka w osoczu krwi [71]. W przypadku TNF- α , wpływ tego czynnika jest gatunkowo specyficzny.

W doświadczeniach przeprowadzonych na ludzkich makrofagach wykazano, że TNF- α stymuluje syntezę rezystyny [39]. W doświadczeniu przeprowadzonym na gryzoniach wykazano jednak, że TNF- α obniża ekspresję rezystyny w mysiej tkance tłuszczowej [80].

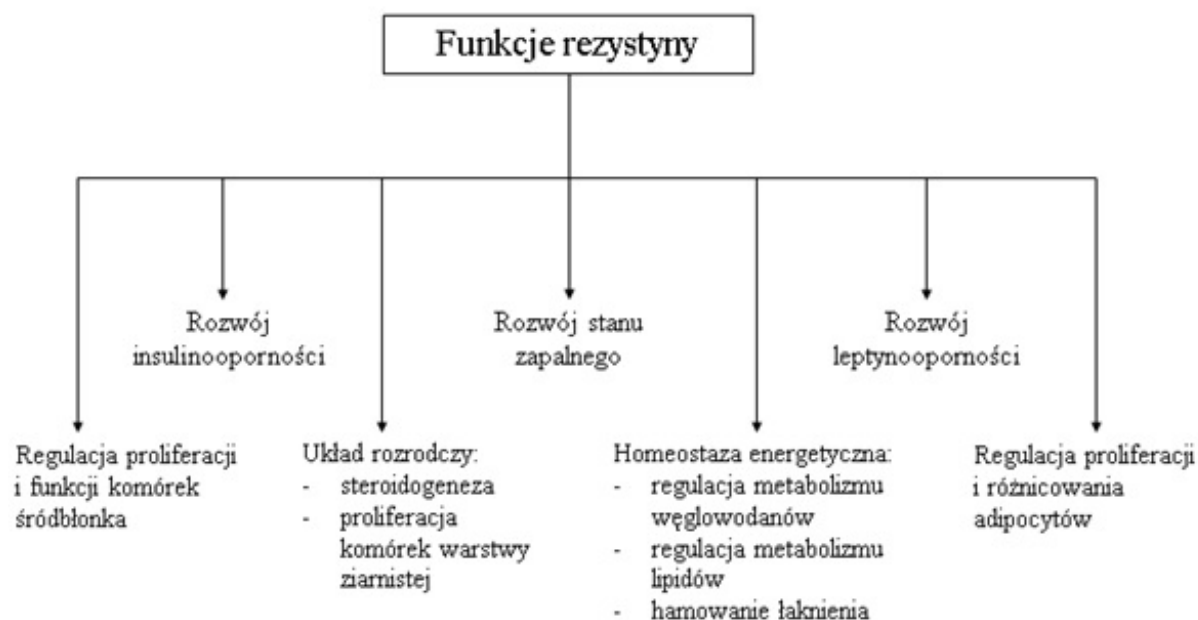
BIOLOGICZNE FUNKCJE REZYSTYNY

Nazwa rezystyna pochodzi od jej udziału w rozwoju insulinooporności – „for resistance to insulin” i uważa się, że może mieć związek otyłości z cukrzycą [86]. Jednak w związku z gatunkowo swoistymi różnicami w miejscach syntezy rezystyny, obecnie uważa się, że białko to pełni także inne funkcje. Wykazano, że poza modulowaniem wrażliwości na insulinę, rezystyna bierze udział w rozwoju stanu zapalnego i chorobach o podłożu zapalnym (np. miażdżyca, zapalenie stawów), reguluje metabolizm węglowodanów oraz lipidów, a także stymuluje proliferację komórek śródbłonkowych. Ponadto, wykazuje bezpośredni wpływ na tkankę tłuszczową, przejawiający się regulacją proliferacji oraz różnicowania adipocytów. Białko to bierze także udział w regulacji homeostazy energetycznej przez kontrolę przyjmowania pokarmu. Najnowsze doniesienia sugerują, że rezystyna najprawdopodobniej bierze udział w rozwoju leptynoooporności [3]. W następnych rozdziałach przedstawiono główne funkcje rezystyny w organizmie (ryc. 1).

ROLA REZYSTYNY W REGULACJI METABOLIZMU WĘGLOWODANÓW I INSULINOOPORNOŚCI U GRYZONI

U gryzoni rezystyna jest odpowiedzialna za regulację metabolizmu węglowodanów; jej główna rola wiąże się z powstawaniem niewrażliwości na insulinę. Doświadczenia przeprowadzone na wielu zwierzęcych modelach doświadczalnych wykazały, że podwyższone stężenie rezystyny (hiperezystynemia) jest związane z wzrostem insulinooporności w tkankach insulinowrażliwych oraz nietolerancją glukozy. Następuje to wskutek zahamowania sygnalizacji insulinowej, wzmożonej glukoneogenezy oraz glikogenolizy, czy obniżenia wychwytu glukozy, co prowadzi do wzrostu stężenia glukozy we krwi [45,51,66,70,74,77,86]. Obniżenie stężenia rezystyny przez całkowite usunięcie jej z organizmu wskutek modyfikacji genetycznych (delecja) lub zablokowania jej lekami przeciwcukrzycowymi, swoistymi przeciwciałami, czy antysensownymi oligonukleotydami poprawia wrażliwość na insulinę oraz tolerancję glukozy [7,55,68,86].

Rezystyna może się przyczynić do zaburzenia regulacji metabolizmu węglowodanów wskutek modyfikowania aktywności enzymów związanych z wytwarzaniem glukozy w wątrobie. W doświadczeniu przeprowadzonym przez Banerjee i wsp. wykazano, że rezystyna obniża aktywność kinazy aktywowanej AMP (AMPK) w wątrobie. Zmniejszenie aktywności AMPK następuje przez hamowanie jej fosforylacji, co przyczynia się do wzmożonego wytwarzania glukozy w wątrobie jako rezultatu stymulacji ekspresji enzymów glukoneogenicznych:



Ryc. 1. Główne funkcje rezystyny w organizmie

glukozy-6-fosfatazy oraz karboksykinazy fosfoenolopirronianowej (PEPCK) [7]. Podobne wyniki uzyskały inne zespoły badawcze, co świadczy o antagonistycznym działaniu rezystyny w stosunku do insuliny w regulacji poziomu glukozy we krwi [45,68,74,77]. Rezystyna modyfikuje również zawartość glikogenu. W doświadczeniu przeprowadzonym na linii komórkowej hepatocytów pobranych od szczurów wykazano, że komórki te w obecności rezystyny i insuliny mają obniżony poziom glikogenu wskutek modyfikacji ekspresji enzymów związanych z jego syntezą. Prowadzi to do podwyższenia stężenia glukozy we krwi oraz rozwoju insulinooporności [96]. W komórkach mięśniowych linii L6 synteza glikogenu jest również hamowana przez rezystynę. W doświadczeniu wykazano, że krótkoterminowa inkubacja komórek z rezystyną obniża stężenie glikogenu. Następuje to w wyniku zahamowania tworzenia glukozy-6 fosforanu, jednak w zależności od obecności insuliny może się to odbywać przez różne mechanizmy [57].

W przypadku organów wrażliwych na insulinę, rezystyna upośledza sygnalizację insulinową oraz metabolizm glukozy w wątrobie [7,55,70], mięśniach szkieletowych [66,77] oraz tkance tłuszczowej [77,86,88]. W wątrobie rezystyna powoduje rozwój insulinooporności działając bezpośrednio na ten organ [55] lub pośrednio przez oddziaływanie z określonymi rejonami w podwzgórzu [54]. Ostatnie badania sugerują, że rezystyna może powodować insulinooporność także w komórkach β trzustki. Doświadczenie przeprowadzone na myszach wykazało, że rezystyna indukuje rozwój insulinooporności prowadzący do nieprawidłowej tolerancji glukozy oraz osłabia odpowiedź wydzielniczą trzustki na stężenie glukozy. W doświadczeniu *in vitro* inkubacja komórek trzustki z rezystyną spowodowała rozwój insulinoopor-

ności w wyspach trzustkowych oraz nieprawidłową sekrecję insuliny z komórek β trzustki [56].

Insulinooporność jest związana z osłabieniem wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz z upośledzeniem tolerancji glukozy, co może doprowadzić do bardzo poważnych konsekwencji zdrowotnych. Działanie rezystyny odbywa się przez hamowanie aktywności insuliny oraz wskutek zaburzenia regulacji metabolizmu glukozy. Jednak do tej pory nie poznano dokładnie działania rezystyny prowadzącego do rozwoju oporności na insulinę oraz nietolerancji glukozy. W wielu doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach lub w warunkach *in vitro*, mających na celu poznanie działania rezystyny związanego z rozwojem insulinooporności wykazano, że niewrażliwość na insulinę indukowana rezystyną rozwija się głównie z powodu upośledzenia sygnalizacji insulinowej. Rezystyna hamuje fosforylację uczestników kaskady sygnalizacyjnej insuliny, a mianowicie receptora insuliny (IR) [10,76,88], substratu receptora insulinowego 1 i 2 (IRS-1 i IRS-2) [46,62,76,77,88], PI3K [88], czy kinazy białkowej B/Akt (Akt) [10,46,55,56,62,68,76,77,88], co prowadzi do zatrzymania działania insuliny. Izoformy rezystyny, s-rezystyna także blokuje sygnalizację insulinową przez hamowanie fosforylacji IR, IRS-1, Akt oraz ssaczego celu rapamycyny (mTOR) [76].

Hamowanie aktywności insuliny przez rezystynę odbywa się również przez indukcję ekspresji supresora sygnalizacji cytokin 3 (SOCS-3), który jest ważnym inhibitorem szlaku sygnałowego insuliny. W doświadczeniu przeprowadzonym na adipocytach linii 3T3-L1 wykazano, że rezystyna silnie stymuluje ekspresję SOCS-3. Zahamowanie SOCS-3 przywraca natomiast aktywność insuliny [88]. Indukcja ekspresji SOCS-3 przez rezystynę wystą-

piła także w innych doświadczeniach, przyczyniając się do rozwoju insulinooporności [10,46,54,56,68]. Co więcej, wykazano, że s-rezystyna również indukuje ekspresję SOCS-3 [76]. Sugeruje to udział SOCS-3 w powstawaniu niewrażliwości na insulinę. Wykazano, że inhibitorami sygnalizacji insulinowej są także fosfatazy tyrozynowe. Wśród nich najważniejszą jest białkowa fosfataza tyrozynowa 1B (PTP-1B). Enzym ten powoduje defosforylację IR [90,99]. Wykazano, że rezystyna indukuje ekspresję tej fosfatasy [10].

Rezystyna powoduje rozwój insulinooporności w tkankach obwodowych również na skutek zaburzenia transportu glukozy, białko to osłabia także wychwyt glukozy w wielu typach tkanek, co może być oznaką insulinooporności. W doświadczeniu przeprowadzonym na linii szczurzych komórek mięśniowych L6 rezystyna spowodowała zahamowanie wychwytu glukozy przez komórki mięśni, jednak nie miała wpływu na sygnalizację insuliny i translokację transportera glukozy typu 4 (GLUT4) [51]. W innym doświadczeniu, oprócz osłabienia wychwytu glukozy oraz jej transportu wskutek obniżenia ekspresji GLUT4, wykazano dodatkowo hamujący wpływ rezystyny na sygnalizację insulinową w komórkach mięśniowych L6 – zanotowano modyfikację ekspresji i fosforylacji IRS-1 oraz Akt [62]. Oprócz hamowania wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych, rezystyna obniża także glikogenezę oraz oksydację glukozy w tkance mięśniowej [62,66]. Rezystyna osłabia również wychwyt glukozy w komórkach mięśnia sercowego. Zarówno podanie mysiej, jak i ludzkiej rezystyny spowodowało osłabienie wychwytu glukozy w kardiomiocytach [28]. W tkance tłuszczowej (linia komórkowa 3T3-L1) również nastąpiło zahamowanie wychwytu glukozy w następstwie działania rezystyny [86], najprawdopodobniej przez interakcję rezystyny z receptorem ROR1 [79]. Izoforma rezystyny także osłabia wychwyt glukozy przez obniżanie ekspresji GLUT4 w adipocytach linii 3T3-L1 [76].

Doświadczenia sugerują, że insulinooporność indukowana rezystyną może powstawać przez wiązanie tego białka do receptora TLR4. W eksperymencie przeprowadzonym przez Benomar i wsp. wykazano, że rezystyna podana zarówno centralnie, jak i obwodowo hamuje sygnalizację insulinową przez obniżenie fosforylacji uczestników kaskady sygnalizacyjnej insuliny – IR, Akt, ERK1/2 oraz powoduje indukcję ekspresji SOCS-3 oraz PTP-1B. Interakcje z receptorem TLR4 prowadzą do aktywacji ścieżek prozapalnych [10]. Rezystyna wywołuje także nadciśnienie przez wiązanie się z tym receptorem u myszy. Zwierzęta z delecją receptora TLR4 nie wykazywały cech insulinooporności oraz nadciśnienia, w porównaniu do myszy typu dzikiego [37].

Centralnie podana rezystyna, oprócz wywołania insulinooporności w wątrobie [54] oraz modulacji metabolizmu węglowodanów, wpływa również na regulację homeostazy energetycznej przez modyfikowanie metabolizmu lipidów, przyjmowania pokarmu i masy ciała. Rezystyna hamuje łaknienie utrzymując stan sytości

u szczurów [91], odbywa się to przez regulację ekspresji neuropeptydów w podwzgórzu. Wykazano, że stymuluje ekspresję neuropeptydu anoreksygenicznego – peptydu zależnego od kokainy i amfetaminy (CART), natomiast obniża ekspresję peptydów oreksygeniczných – peptydu związanego z umaszczeniem Agouti (AgRP) oraz neuropeptydu Y (NPY) w jądrze łukowatym podwzgórza, tym samym obniżając przyjmowanie pokarmu. Dodatkowo rezystyna reguluje metabolizm kwasów tłuszczowych w podwzgórzu negatywnie wpływając na ten proces. W tym kontekście, zwiększa ona ekspresję AMPK i karboksylazy acetylo-CoA, co jest związane z obniżeniem ekspresji syntazy kwasów tłuszczowych w podwzgórzu. Wykazano, że centralne podanie rezystyny powoduje obniżenie masy ciała oraz zmiany ekspresji genów lipogenicznych w wątrobie i tkance tłuszczowej, w zależności od stanu odżywienia zwierząt [93]. W innym doświadczeniu wykazano, że podana centralnie rezystyna stymuluje także ekspresję proopiomelanokortyny (POMC), która, podobnie jak CART, jest neuropeptydem hamującym łaknienie [10].

KONTROWERSJE DOTYCZĄCE ROLI REZYSTYNY W ROZWOJU INSULINOOPORNOŚCI U LUDZI

W przeciwieństwie do gryzoni, u ludzi brak jest jednoznacznych wyników wskazujących na udział rezystyny w rozwoju insulinooporności, cukrzycy i otyłości. Przeprowadzono doświadczenia, w których zwierzęta syntetyzowały „zhumanizowaną rezystynę”. W jednym z nich uzyskano transgeniczne myszy, które wykazywały ekspresję ludzkiej rezystyny w makrofagach, ale nie syntetyzowały mysiej rezystyny w adipocytach. U myszy tych, będących na diecie wysokotłuszczowej, rozwinął się stan zapalny w białej tkance tłuszczowej prowadzący do zwiększonej lipolizy i wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, a następnie wzrostu stężenia lipidów w mięśniach. Doprowadziło to do rozwoju insulinooporności, najprawdopodobniej przez zwiększenie aktywności ścieżki sygnalizacyjnej kinazy białkowej C typu θ (Pkc θ) [67]. W innym doświadczeniu uzyskano transgeniczne myszy, które wskutek modyfikacji także nie syntetyzowały mysiej rezystyny, lecz jej ludzki odpowiednik. Wykazywały stężenia tego białka w osoczu krwi porównywalne do tych u ludzi. U myszy w warunkach endotoksemii nastąpił rozwój stanu zapalnego oraz wzrost stężenia rezystyny, który doprowadził do powstania insulinooporności w wątrobie oraz tkance tłuszczowej [63]. Wyniki tych doświadczeń sugerują udział ludzkiej rezystyny w powstawaniu insulinooporności. Przeprowadzono wiele eksperymentów mających na celu poznanie związku między rezystyną a otyłością, cukrzycą oraz insulinoopornością u ludzi, jednak uzyskane wyniki są kontrowersyjne. Wykazano istotną korelację między stężeniem rezystyny a tymi zaburzeniami [4,5,13,20,29,49,50,61,75,83,95], natomiast naukowcy nie odkryli żadnych zależności między rezystyną oraz tymi chorobami [16,35,43,65,92]. Różnice między wynikami doświadczeń przeprowadzonych w celu poznania związku między rezystyną a chorobami u ludzi

mogą wynikać z różnych metod wykorzystywanych do pomiaru stężenia rezystyny. Istnienie takich rozbieżności może wynikać również dlatego, iż testy te przeprowadzane były na różnych grupach etnicznych ludzi, co mogło być przyczyną otrzymania niejednoznacznych wyników doświadczeń [42].

Mimo braku jednoznacznych dowodów świadczących o udziale rezystyny w rozwoju insulinooporności u ludzi, wyniki licznych eksperymentów dowodzą, że rezystyna może odgrywać rolę w procesach zapalnych. W związku z tym, że u człowieka głównym źródłem rezystyny są komórki układu odpornościowego, uważa się, że białko to może odgrywać znaczną rolę w rozwoju stanu zapalnego oraz chorobach o podłożu zapalnym. W wielu doświadczeniach przeprowadzanych zarówno na modelach zwierzęcych, jak i tkankach ludzkich w warunkach *in vitro* udowodniono prozapalne działanie rezystyny. W doświadczeniach prowadzonych na linii komórkowej adipocytów 3T3-L1 oraz ludzkich komórkach odpornościowych wykazano, że rezystyna indukuje ekspresję IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , najprawdopodobniej przez aktywację ścieżki sygnalizacyjnej czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) [14,26,81]. Co więcej, sama stymuluje swoją syntezę przez dodatnie sprzężenie zwrotne [14]. Rezystyna odgrywa rolę także w chorobach o podłożu zapalnym [38]. Udowodniono jej udział m.in. w zapaleniach stawów u myszy, wstrzyknięcie rezystyny bezpośrednio do stawów u zdrowych zwierząt spowodowało rozwój stanu zapalnego [14].

ROLA REZYSTYNY W PROCESIE PROLIFERACJI KOMÓREK

Ważna rola rezystyny jest związana z indukcją proliferacji komórek. W licznych eksperymentach wykazano, że jest białkiem, które odpowiada za proliferację komórek śródbłonna oraz mięśni gładkich. Ponadto rezystyna stymuluje i ułatwia angiogenezę. Wyniki doświadczenia przeprowadzonego przez Calabro i wsp. wykazały bezpośredni wpływ rezystyny w warunkach *in vitro* na proliferację komórek mięśni gładkich. Wykazano, że rezystyna aktywuje ścieżki sygnalizacyjne ERK1/2 oraz PI3K/Akt, co w następstwie jest odpowiedzialne za indukcję proliferacji komórek mięśni gładkich. Dodanie do hodowli komórek inhibitorów tych ścieżek spowodowało istotne zahamowanie proliferacji komórek indukowanej przez rezystynę [15]. Wykazano również wpływ rezystyny na komórki śródbłonna naczyń krwionośnych. W doświadczeniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* stwierdzono stymulujący wpływ tego białka zarówno na proliferację, jak i na migrację komórek śródbłonkowych. Ponadto rezystyna przyspieszała tworzenie struktur naczyńopodobnych w warunkach *in vitro*. Indukowała również ekspresję receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń 1 i 2 (VEGFR-1 i VEGFR-2), a także metaloproteinaz macierzy (MMP1 i MMP2) oraz integryn. Czynniki wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) i MMP odgrywają ważną rolę w proliferacji komórek śródbłonna, ich migracji oraz angiogenezie, więc indukcja ekspresji receptorów VEGF stymuluje te procesy.

Metaloproteinazy oraz integryny również biorą udział w migracji komórek i angiogenezie. Stymulacja angiogenezy przez rezystynę odbywa się przez indukcję ścieżek sygnalizacyjnych ERK1/2 oraz p38 MAPK [53]. Co więcej, udowodniono, że rezystyna ułatwia także adhezję monocytów do komórek śródbłonkowych, co jest ważnym etapem rozwoju miażdżycy. Odbywa się to na skutek zwiększenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Wykazano, że rezystyna indukuje ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej naczyń (VCAM-1), cząsteczek adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1) i czynnika chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1). Wykazano, że aktywność rezystyny jest przekazywana przez ścieżkę sygnalizacyjną p38 MAPK [32,94]. Dzięki tym działaniom oraz wcześniej opisaną prozapalną funkcją rezystyny prawdopodobny jest jej udział w patogenezie miażdżycy.

ROLA REZYSTYNY W METABOLIZMIE TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Rezystyna wykazuje także bezpośrednie działanie na funkcję tkanki tłuszczowej. Jak już wcześniej wspomniano, rezystynę odkryto w trakcie poszukiwania związków wydzielanych przez komórki białej tkanki tłuszczowej. Wykazano, że ekspresja mRNA rezystyny znacząco wzrasta w czasie procesu różnicowania adipocytów w linii komórkowej 3T3-L1, a ponadto zwrotnie hamuje ich różnicowanie [41]. Eksperymentalnie wywołana nadekspresja rezystyny w adipocytach linii 3T3-L1 spowodowała obniżenie ekspresji czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za proces adipogenezy, natomiast zaindukowała ekspresję cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α , MCP-1), dodatkowo spowodowała obniżenie wrażliwości na insulinę przez zaburzenie transportu glukozy wskutek zahamowania ekspresji i aktywności GLUT4 [26]. Proces adipogenezy modulowany jest przez interakcję rezystyny z receptorem ROR1 [79]. Jednak w literaturze istnieją doniesienia, że rezystyna może wpływać stymulująco na proces adipogenezy [27].

Rezystyna wpływa również na metabolizm adipocytów. W doświadczeniu przeprowadzonym zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* przez Ort i wsp. wykazano, że rezystyna stymuluje proliferację preadipocytów. Odbywa się to przez aktywację ścieżki sygnalizacyjnej ERK1/2. Reguluje również zawartość lipidów przez modyfikowanie procesu lipolizy zarówno w ludzkich, jak i mysich adipocytach [60]. Potwierdzają to wyniki innych doświadczeń, w jednym z nich spowodowano knock-down rezystyny przez zastosowanie techniki krótkiego interferującego RNA (siRNA). W wyniku wyciszenia rezystyny nastąpiło znaczące obniżenie zawartości lipidów w komórkach linii 3T3-L1. Spowodowane to zostało zahamowaniem wytwarzania lipidów oraz aktywacją β -oksydacji kwasów tłuszczowych przez modulowanie ekspresji czynników transkrypcyjnych oraz enzymów zaangażowanych w te procesy. Sugeruje to udział rezystyny w regulacji zawartości lipidów w komórkach podczas różnicowania komórek tłuszczowych [33]. Ponadto wykryto aktywny udział rezystyny w stymulowaniu procesu lipolizy w komórkach ludzkiej brzusznej tkanki

tłuszczowej. W doświadczeniu wykazano, że indukcja lipolizy odbywa się przez aktywację ścieżki ERK1/2 oraz kinazy białkowej A (PKA). Dodatkowo rezystyna zahamowała sekrecję adiponektyny z adipocytów [17]. Adiponektyna nie jest jedyną adipokiną, której synteza jest regulowana przez rezystynę. Wykazano, że rezystyna reguluje również uwalnianie innych adipokin z tkanki tłuszczowej [25,34].

Izoforma rezystyny, s-rezystyna, także hamuje różnicowanie adipocytów w linii komórkowej 3T3-L1 przez zmianę ekspresji proadipogenicznych czynników transkrypcyjnych oraz białek zaangażowanych w metabolizm lipidów. Co więcej, s-rezystyna modyfikuje ekspresję cytokin prozapalnych oraz czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w metabolizm lipidów i adipogenezę [25].

ROLA REZYSTYNY W UKŁADZIE ROZRODCZYM

Utrzymanie prawidłowej homeostazy energetycznej warunkuje prawidłowy przebieg funkcji rozrodczych. Reprodukacja jest procesem biologicznym wymagającym znacznych nakładów energetycznych. Zaburzenia homeostazy energetycznej mogą wywołać nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu płciowego, w różnych jego aspektach. Niejednokrotnie wykazano, że otyłość i nadwaga są związane z obniżeniem płodności. W ciągu ostatnich lat wielokrotnie udowodniono, że w regulację funkcji rozrodczych są zaangażowane adipokiny, w tym także rezystyna. W wielu doświadczeniach wykazano jej bezpośredni wpływ na funkcje rozrodcze. Przede wszystkim rezystyna moduluje aktywność gonad żeńskich [48]. Ekspresja rezystyny została wykazana w jajniku m.in. u szczurów oraz bydła [47]. Doświadczenia przeprowadzone na różnych gatunkach zwierząt wykazały, że hormon ten bierze udział w regulacji procesów steroidogenezy, folikulogenezy oraz proliferacji komórek warstwy ziarnistej pęcherzyków jajnikowych [47,73,82,84]. Jednak modulowanie tych procesów jest swoiste gatunkowo. W jednym z eksperymentów przeprowadzonym w warunkach *in vitro* hodując bydlęce komórki ziarniste wyizolowane z małych pęcherzyków jajnikowych wykazano, że rezystyna hamuje proces steroidogenezy. Ponadto zaobserwowano, że rezystyna obniża proliferację zróżnicowanych komórek warstwy ziarnistej dużych pęcherzyków jajnikowych. Wyniki te mogą świadczyć o różnej odpowiedzi struktur jajnika na działanie rezystyny w zależności od stadium rozwoju pęcherzyków jajnikowych [84]. Natomiast u szczurów takiego działania rezystyny nie wykazano [47]. Rezystyna reguluje aktywność gonad nie tylko u samic, ale również u samców. W doświadczeniu przeprowadzonym na liniach komórkowych komórek Leydiga odkryto, że stymuluje ona proliferację i zwiększa żywotność tego typu komórek [36]. W licznych doświadczeniach dowiedziono również, że rezystyna reguluje syntezę i wydzielanie hormonów płciowych – progesteronu oraz estradiolu [47,73,82,84]. W przypadku jajników świni, regulacja sekrecji hormonów płciowych odbywa się przez modyfikowanie eks-

presji dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej (3 β HSD), dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej (17 β HSD), czy aromatazy cytochromu P450 (CYP19A1) [72].

ROLA REZYSTYNY W ROZWOJU LEPTYNOOPORNOŚCI

Wyniki wielu doświadczeń sugerują, że rezystyna może być zaangażowana w rozwój leptynooporności. Leptyna jest hormonem, którego główną funkcją jest kontrola homeostazy energetycznej; jest związkiem hamującym łaknienie, ponadto sprzyja wydatkowaniu nadmiaru zgromadzonej energii, pełni również wiele istotnych funkcji w ustroju, związanych m.in. z regulacją rozrodu, płodności czy odporności [23]. Jednak u osobników otyłych aktywność leptyny jest zniesiona – mimo występowania wysokiego stężenia tego hormonu w krążeniu, nie następuje zahamowanie apetytu i rozwija się oporność na leptynę charakteryzująca się brakiem odpowiedzi na tę adipokinę [78]. Leptynooporność często jest związana też z hiperinsulinemią oraz insulinoopornością, co może doprowadzić do zaburzeń homeostazy energetycznej i rozwoju licznych chorób [2,78].

Mechanizm rozwoju leptynooporności nie jest jeszcze dokładnie poznany, scharakteryzowano kilka czynników, które najprawdopodobniej wpływają na powstawanie oporności na leptynę. Wymienia się przede wszystkim zaburzenia przenikania leptyny przez barierę krew-mózg, co wiąże się ze zbyt niskim stężeniem adipokiny w podwzgórzu [8]. Ponadto na rozwój leptynooporności mogą mieć wpływ zaburzenia przekazywania sygnału leptynowego. Osłabienie sygnalizacji leptynowej skutkujące rozwojem oporności na leptynę jest spowodowane aktywnością inhibitorów ścieżek sygnalizacyjnych leptyny. Do inhibitorów sygnalizacji leptynowej zalicza się SOCS-3 oraz fosfatazy tyrozynowe [31,85].

Rozwój oporności na leptynę może wynikać z aktywności rezystyny. Jak już wcześniej wspomniano, rezystyna jest związkiem odgrywającym istotną rolę w powstawaniu insulinooporności, jednak badania ostatnich lat coraz częściej dowodzą, że może także uczestniczyć w rozwoju leptynooporności. W doświadczeniu przeprowadzonym przez Asterholm i wsp. wykazano, że stałe, podwyższone stężenie rezystyny w osoczu może zwiększyć koncentrację leptyny, prowadząc do powstania oporności na leptynę [3]. Leptynooporność u myszy rozwija się najprawdopodobniej przez zahamowanie mediowanej przez leptynę fosforylacji białek przekazujących sygnał i aktywujących transkrypcję 3(STAT3), gdyż w doświadczeniu przeprowadzonym na fragmentach podwzgórza traktowanych rezystyną wraz z leptyną zaobserwowano istotne zahamowanie fosforylacji tego czynnika transkrypcyjnego. Czynnikiem transkrypcyjnym STAT3 jest odpowiedzialny za aktywację transkrypcji genów związanych z przekazywaniem sygnału leptynowego, więc zahamowanie fosforylacji STAT3 powoduje zablokowanie dalszego przekazu sygnału przyczyniając się do powstania oporności na leptynę [3]. Wyniki uzyskane przez Asterholm i wsp. były zgodne z rezultatami

uzyskanymi w doświadczeniu przeprowadzonym przez Park i wsp. W tym eksperymencie również wykazano, że rezystyna hamuje przekazywanie sygnału hamowania fosforylacji STAT3 [64]. Aktywność rezystyny związana z rozwojem leptynooporności objawia się na różnych etapach przekazywania sygnału leptynowego. Rezystyna reguluje aktywność inhibitorów szlaku sygnalizacyjnego leptyny, co powoduje zablokowanie jej aktywności. Wiele doświadczeń wykazało, że zarówno rezystyna, jak i jej izoforma, s-rezystyna, istotnie stymulują ekspresję SOCS-3 [76,88]. Poza udziałem SOCS-3 w indukcji insulinooporności wykazano, że czynnik ten także wiąże się z rozwojem leptynooporności [11,12,31]. Jego działanie polega na blokowaniu przekazywania sygnału leptyny przez hamowanie aktywności kinazy Janusa 2 (JAK2) w wyniku defosforylacji tej kinazy [31], co zapobiega zbyt dużej aktywności ścieżki sygnalizacyjnej [12]. S-rezystyna jest również związana z indukcją ekspresji mRNA leptyny, zwiększając jej stężenie w krążeniu, co wraz z indukcją ekspresji SOCS-3 może powodować rozwój leptynooporności [76]. Aktywność fosfataz tyrozynowych powoduje zahamowanie ścieżki sygnalizacyjnej leptyny, a to prowadzi do rozwoju leptynooporności [85]. Rezystyna najprawdopodobniej reguluje aktywność fosfataz tyrozynowych, zarówno pośrednio, jak i bezpośrednio. W przypadku fosfatazy tyrozynowej homologicznej z tensyną (PTEN) następuje bezpośrednia regulacja jej aktywności [98]. Natomiast regulacja aktywności fosfatazy PTP-1B odbywa się najprawdopo-

dobniej w sposób bezpośredni oraz pośredni. Benomar i wsp. odkryli, że rezystyna indukuje ekspresję fosfatazy PTP-1B [10]. Wykazano również, że stan zapalny indukuje ekspresję tej fosfatazy [97]. Jak już wcześniej wspomniano, rezystyna jest hormonem, który prowadzi do powstawania stanu zapalnego wskutek stymulacji sekrecji cytokin prozapalnych. Wydaje się więc prawdopodobne, że rezystyna przez indukcję stanu zapalnego może wpływać na aktywność fosfatazy PTP1B przyczyniając się do powstania leptynooporności.

PODSUMOWANIE

Odkrycie rezystyny, związku o silnych właściwościach prozapalnych, przyczyniło się do znacznego postępu w badaniach nad mechanizmem rozwoju insulinooporności. Jednak wciąż pojawiają się nowe informacje dotyczące udziału tego białka w powstawaniu oporności na insulinę u ludzi. Rezystyna jest cząsteczką, która charakteryzuje się szerokim zakresem aktywności, dotyczącym licznych organów i układów w organizmie, wywołując następstwa zarówno pozytywne, jak i negatywne dla ustroju. Wykrycie funkcjonalnego receptora rezystyny oraz szlaków sygnalizacyjnych tego białka umożliwi poznanie mechanizmów jej działania i pozwoli na określenie roli rezystyny nie tylko w cukrzycy, ale również w innych chorobach, m.in. otyłości, czy chorobach układu krążenia, które są ważnymi czynnikami ryzyka powodującymi dużą śmiertelność u ludzi.

PIŚMIENICTWO

- [1] Al Hannan F., Culligan K.G.: Human resistin and the RELM of inflammation in diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2015; 7: 54
- [2] Al-Suhaimi E.A., Shehzad A.: Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur. J. Med. Res.*, 2013; 18: 12
- [3] Asterholm I.W., Rutkowski J.M., Fujikawa T., Cho Y.R., Fukuda M., Tao C., Wang Z.V., Gupta R.K., Elmquist J.K., Scherer P.E.: Elevated resistin levels induce central leptin resistance and increased atherosclerotic progression in mice. *Diabetologia*, 2014; 57: 1209-1218
- [4] Azuma K., Katsukawa F., Oguchi S., Murata M., Yamazaki H., Shimada A., Saruta T.: Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes. Res.*, 2003; 11: 997-1001
- [5] Azuma K., Oguchi S., Matsubara Y., Mamizuka T., Murata M., Kikuchi H., Watanabe K., Katsukawa F., Yamazaki H., Shimada A., Saruta T.: Novel resistin promoter polymorphisms: association with serum resistin level in Japanese obese individuals. *Horm. Metab. Res.*, 2004; 36: 564-570
- [6] Banerjee R.R., Lazar M.A.: Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 25970-25973
- [7] Banerjee R.R., Rangwala S.M., Shapiro J.S., Rich A.S., Rhoades B., Qi Y., Wang J., Rajala M.W., Poci A., Scherer P.E., Stepan C.M., Ahima R.S., Obici S., Rossetti L., Lazar M.A.: Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*, 2004; 303: 1195-1198
- [8] Banks W.A., DiPalma C.R., Farrell C.L.: Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*, 1999; 20: 1341-1345
- [9] Barnes K.M., Miner J.L.: Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2009; 10: 96-107
- [10] Benomar Y., Gertler A., De Lacy P., Crépin D., Ould Hamouda H., Riffault L., Taouis M.: Central resistin overexposure induces insulin resistance through toll-like receptor 4. *Diabetes*, 2013; 62: 102-114
- [11] Bjørbaek C., Elmquist J.K., Frantz J.D., Shoelson S.E., Flier J.S.: Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol. Cell.*, 1998; 1: 619-625
- [12] Bjørbaek C., El-Haschimi K., Frantz J.D., Flier J.S.: The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 30059-30065
- [13] Bo S., Gambino R., Pagani A., Guidi S., Gentile L., Cassader M., Pagano G.F.: Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int. J. Obes.*, 2005; 29: 1315-1320
- [14] Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A.: Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.*, 2005; 174: 5789-5795
- [15] Calabro P., Samudio I., Willerson J.T., Yeh E.T.: Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*, 2004; 110: 3335-3340
- [16] Chen C.C., Li T.C., Li C.I., Liu C.S., Wang H.J., Lin C.C.: Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism*, 2005; 54: 471-475
- [17] Chen N., Zhou L., Zhang Z., Xu J., Wan Z., Qin L.: Resistin induces lipolysis and suppresses adiponectin secretion in cultured human visceral adipose tissue. *Regul. Pept.*, 2014; 194-195: 49-54

- [18] Chen Y.H., Hung P.F., Kao Y.H.: IGF-I downregulates resistin gene expression and protein secretion. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.*, 2005; 288: E1019-E1027
- [19] Daquinag A.C., Zhang Y., Amaya-Manzanares F., Simmons P.J., Kolonin M.G.: An isoform of decorin is a resistin receptor on the surface of adipose progenitor cells. *Cell Stem Cell*, 2011; 9: 74-86
- [20] Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J.E., Juliar B.E., Watson W., Kerr K., Jones R., Zhu Q., Considine R.V.: Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5452-5455
- [21] Del Arco A., Peralta S., Carrascosa J.M., Ros M., Andrés A., Arribas C.: Alternative splicing generates a novel non-secretable resistin isoform in Wistar rats. *FEBS Lett.*, 2003; 555: 243-249
- [22] Delhanty P.J., Mesotten D., McDougall F., Baxter R.C.: Growth hormone rapidly induces resistin gene expression in white adipose tissue of spontaneous dwarf (SDR) rats. *Endocrinology*, 2002; 143: 2445-2448
- [23] Fasshauer M., Blüher M.: Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2015; 36: 461-470
- [24] Fehrmann H.C., Heyn J.: Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm. Metab. Res.*, 2002; 34: 671-673
- [25] Fernández C.M., del Arco A., Gallardo N., Aguado L., Rodríguez M., Ros M., Carrascosa J.M., Andrés A., Arribas C.: S-resistin inhibits adipocyte differentiation and increases TNF α expression and secretion in 3T3-L1 cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1803: 1131-1141
- [26] Fu Y., Luo L., Luo N., Garvey W.T.: Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr. Metab.*, 2006; 3: 28
- [27] Gong H., Ni Y., Guo X., Fei L., Pan X., Guo M., Chen R.: Resistin promotes 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 150: 885-892
- [28] Gravelleau C., Zaha V.G., Mohajer A., Banerjee R.R., Dudley-Rucker N., Stepan C.M., Rajala M.W., Scherer P.E., Ahima R.S., Lazar M.A., Abel E.D.: Mouse and human resistins impair glucose transport in primary mouse cardiomyocytes, and oligomerization is required for this biological action. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 31679-31685
- [29] Heilbronn L.K., Rood J., Janderova L., Albu J.B., Kelley D.E., Ravussin E., Smith S.R.: Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1844-1848
- [30] Holcomb I.N., Kabakoff R.C., Chan B., Baker T.W., Gurney A., Henzel W., Nelson C., Lowman H.B., Wright B.D., Skelton N.J., Frantz G.D., Tumas D.B., Peale F.V. Jr, Shelton D.L., Hébert C.C.: FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.*, 2000; 19: 4046-4055
- [31] Howard J.K., Flier J.S.: Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2006; 17: 365-371
- [32] Hsu W.Y., Chao Y.W., Tsai Y.L., Lien C.C., Chang C.F., Deng M.C., Ho L.T., Kwok C.F., Juan C.C.: Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway. *J. Cell. Physiol.*, 2011; 226: 2181-2188
- [33] Ikeda Y., Tsuchiya H., Hama S., Kajimoto K., Kogure K.: Resistin affects lipid metabolism during adipocyte maturation of 3T3-L1 cells. *FEBS J.*, 2013; 280: 5884-5895
- [34] Ikeda Y., Tsuchiya H., Hama S., Kajimoto K., Kogure K.: Resistin regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014; 448: 129-133
- [35] Janke J., Engeli S., Gorzelniak K., Luft F.C., Sharma A.M.: Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes. Res.*, 2002; 10: 1-5
- [36] Jean S., Landry D., Daigle M., Martin L.J.: Influence of the adipose derived hormone resistin on signal transducer and activator of transcription factors, steroidogenesis and proliferation of Leydig cells. *Asian Pac. J. Reprod.*, 2012; 1: 1-6
- [37] Jiang Y., Lu L., Hu Y., Li Q., An C., Yu X., Shu L., Chen A., Niu C., Zhou L., Yang Z.: Resistin induces hypertension and insulin resistance in mice via a TLR4-dependent pathway. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 22193
- [38] Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M.: Rezystyna – czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 485-491
- [39] Kaser S., Kaser A., Sandhofer A., Ebenbichler C.F., Tilg H., Patsch J.R.: Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 309: 286-290
- [40] Kawashima J., Tsuruzoe K., Motoshima H., Shirakami A., Sakai K., Hirashima Y., Toyonaga T., Araki E.: Insulin down-regulates resistin mRNA through the synthesis of protein(s) that could accelerate the degradation of resistin mRNA in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*, 2003; 46: 231-240
- [41] Kim K.H., Lee K., Moon Y.S., Sul H.S.: A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 11252-11256
- [42] Lazar M.A.: Resistin- and obesity-associated metabolic diseases. *Horm. Metab. Res.*, 2007; 39: 710-716
- [43] Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N., Kontogianni M., Estrada E., Seip R., Orlova C., Mantzoros C.S.: Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 4848-4856
- [44] Lee S., Lee H.C., Kwon Y.W., Lee S.E., Cho Y., Kim J., Lee S., Kim J.Y., Lee J., Yang H.M., Mook-Jung I., Nam K.Y., Chung J., Lazar M.A., Kim H.S.: Adenyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metab.*, 2014; 19: 484-497
- [45] Li F.P., He J., Li Z.Z., Luo Z.F., Yan L., Li Y.: Effects of resistin expression on glucose metabolism and hepatic insulin resistance. *Endocrine*, 2009; 35: 243-251
- [46] Liu F., Yang T., Wang B., Zhang M., Gu N., Qiu J., Fan H.Q., Zhang C.M., Fei L., Pan X.Q., Guo M., Chen R.H., Guo X.R.: Resistin induces insulin resistance, but does not affect glucose output in rat-derived hepatocytes. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2008; 29: 98-104
- [47] Maillard V., Froment P., Ramé C., Uzbekova S., Elis S., Dupont J.: Expression and effect of resistin on bovine and rat granulosa cell steroidogenesis and proliferation. *Reproduction*, 2011; 141: 467-479
- [48] Marek S., Rak-Mardyla A.: Udział rezystyny w regulacji endokrynnej jajnika. *Postępy Biol. Kom.*, 2013; 40: 735-748
- [49] McTernan C.L., McTernan P.G., Harte A.L., Levick P.L., Barnett A.H., Kumar S.: Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*, 2002; 359: 46-47
- [50] McTernan P.G., Fisher F.M., Valsamakis G., Chetty R., Harte A., McTernan C.L., Clark P.M., Smith S.A., Barnett A.H., Kumar S.: Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 6098-6106
- [51] Moon B., Kwan J.J., Duddy N., Sweeney G., Begum N.: Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003; 285: E106-E115
- [52] Morash B.A., Wilkinson D., Ur E., Wilkinson M.: Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Lett.*, 2002; 526: 26-30
- [53] Mu H., Ohashi R., Yan S., Chai H., Yang H., Lin P., Yao Q., Chen

- C.: Adipokine resistin promotes *in vitro* angiogenesis of human endothelial cells. *Cardiovasc. Res.*, 2006; 70: 146-157
- [54] Muse E.D., Lam T.K., Scherer P.E., Rossetti L.: Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 1670-1678
- [55] Muse E.D., Obici S., Bhanot S., Monia B.P., McKay R.A., Rajala M.W., Scherer P.E., Rossetti L.: Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 232-239
- [56] Nakata M., Okada T., Ozawa K., Yada T.: Resistin induces insulin resistance in pancreatic islets to impair glucose-induced insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 353: 1046-1051
- [57] Niederwanger A., Kranebitter M., Ciardi C., Tatarczyk T., Patsch J.R., Pedrini M.T.: Resistin impairs basal and insulin-induced glycogen synthesis by different mechanisms. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2007; 263: 112-119
- [58] Nogueiras R., Gualillo O., Caminos J.E., Casanueva F.F., Diéguez C.: Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes. Res.*, 2003; 11: 408-414
- [59] Oliver P., Ribot J., Rodríguez A.M., Sánchez J., Picó C., Palou A.: Resistin as a putative modulator of insulin action in the daily feeding/fasting rhythm. *Pflugers Arch.*, 2006; 452: 260-267
- [60] Ort T., Arjona A.A., MacDougall J.R., Nelson P.J., Rothenberg M.E., Wu F., Eisen A., Halvorsen Y.D.: Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinology*, 2005; 146: 2200-2209
- [61] Osawa H., Yamada K., Onuma H., Murakami A., Ochi M., Kawata H., Nishimiya T., Niiya T., Shimizu I., Nishida W., Hashiramoto M., Kanatsuka A., Fujii Y., Ohashi J., Makino H.: The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004; 75: 678-686
- [62] Palanivel R., Maida A., Liu Y., Sweeney G.: Regulation of insulin signalling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin. *Diabetologia*, 2006; 49: 183-190
- [63] Park H.K., Qatanani M., Briggs E.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: Inflammatory induction of human resistin causes insulin resistance in endotoxemic mice. *Diabetes*, 2011; 60: 775-783
- [64] Park S., Hong S.M., Sung S.R., Jung H.K.: Long-term effects of central leptin and resistin on body weight, insulin resistance, and β -cell function and mass by the modulation of hypothalamic leptin and insulin signaling. *Endocrinology*, 2008; 149: 445-454
- [65] Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C., Macphee C.H., Smith S.A.: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 300: 472-476
- [66] Pravenec M., Kazdová L., Landa V., Zídek V., Mlejnek P., Jansa P., Wang J., Qi N., Kurtz T.W.: Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 45209-45215
- [67] Qatanani M., Szewergold N.R., Greaves D.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 531-539
- [68] Qi Y., Nie Z., Lee Y.S., Singhal N.S., Scherer P.E., Lazar M.A., Ahima R.S.: Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency. *Diabetes*, 2006; 55: 3083-3090
- [69] Rajala M.W., Lin Y., Ranalletta M., Yang X.M., Qian H., Gingerich R., Barzilai N., Scherer P.E.: Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule- α in adipose tissue. *Mol. Endocrinol.*, 2002; 16: 1920-1930
- [70] Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L.: Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 225-230
- [71] Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R., Takahashi N., Banerjee R., Pajvani U.B., Sinha M.K., Gingerich R.L., Scherer P.E., Ahima R.S.: Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*, 2004; 53: 1671-1679
- [72] Rak A., Drwal E., Karpeta A., Gregoraszczuk E.L.: Regulatory role of gonadotropins and local factors produced by ovarian follicles on *in vitro* resistin expression and action on porcine follicular steroidogenesis. *Biol. Reprod.*, 2015; 92: 142
- [73] Rak-Mardyla A., Durak M., Gregoraszczuk E.L.: Effects of resistin on porcine ovarian follicle steroidogenesis in prepubertal animals: an *in vitro* study. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2013; 11: 45
- [74] Rangwala S.M., Rich A.S., Rhoades B., Shapiro J.S., Obici S., Rossetti L., Lazar M.A.: Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes*, 2004; 53: 1937-1941
- [75] Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L., Rohatgi A., Lazar M.A., Rader D.J.: Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005; 111: 932-939
- [76] Rodríguez M., Moltó E., Aguado L., Gallardo N., Andrés A., Arribas C.: S-resistin, a non secretable resistin isoform, impairs the insulin signalling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J. Physiol. Biochem.*, 2015; 71: 381-390
- [77] Satoh H., Nguyen M.T., Miles P.D., Imamura T., Usui I., Olefsky J.M.: Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to *in vivo* insulin resistance in normal rats. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 224-231
- [78] Sáinz N., Barrenetxe J., Moreno-Aliaga M.J., Martínez J.A.: Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*, 2015; 64: 35-46
- [79] Sánchez-Solana B., Laborda J., Baladrón V.: Mouse resistin modulates adipogenesis and glucose uptake in 3T3-L1 preadipocytes through the ROR1 receptor. *Mol. Endocrinol.*, 2012; 26: 110-127
- [80] Shojima N., Sakoda H., Ogihara T., Fujishiro M., Katagiri H., Anai M., Onishi Y., Ono H., Inukai K., Abe M., Fukushima Y., Kikuchi M., Oka Y., Asano T.: Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes*, 2002; 51: 1737-1744
- [81] Silswal N., Singh A.K., Aruna B., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Ehtesham N.Z.: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 1092-1101
- [82] Singh A., Suragani M., Krishna A.: Effects of resistin on ovarian folliculogenesis and steroidogenesis in the vesperilionid bat, *Scotophilus heathi*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2014; 208: 73-84
- [83] Smith S.R., Bai F., Charbonneau C., Janderová L., Argyropoulos G.: A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes*, 2003; 52: 1611-1618
- [84] Spicer L.J., Schreiber N.B., Lagaly D.V., Aad P.Y., Douthit L.B., Grado-Ahuir J.A.: Effect of resistin on granulosa and theca cell function in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 2011; 124: 19-27
- [85] St-Pierre J., Tremblay M.L.: Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. *Cell Metab.*, 2012; 15: 292-297
- [86] Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001; 409: 307-312
- [87] Steppan C.M., Brown E.J., Wright C.M., Bhat S., Banerjee R.R., Dai C.Y., Enders G.H., Silberg D.G., Wen X., Wu G.D., Lazar M.A.: A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 502-506
- [88] Steppan C.M., Wang J., Whiteman E.L., Birnbaum M.J., Lazar M.A.: Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol. Cell Biol.*, 2005; 25: 1569-1575
- [89] Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M.I.: Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010; 14: 1419-1431

- [90] Tiganis T.: PTP1B and TCPTP-nonredundant phosphatases in insulin signaling and glucose homeostasis. *FEBS J.*, 2013; 280: 445-458
- [91] Tovar S., Nogueiras R., Tung L.Y., Castañeda T.R., Vázquez M.J., Morris A., Williams L.M., Dickson S.L., Diéguez C.: Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005; 153: R1-R5
- [92] Utzschneider K.M., Carr D.B., Tong J., Wallace T.M., Hull R.L., Zraika S., Xiao Q., Mistry J.S., Retzlaff B.M., Knopp R.H., Kahn S.E.: Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia*, 2005; 48: 2330-2333
- [93] Vázquez M.J., González C.R., Varela L., Lage R., Tovar S., Sangiao-Alvarellos S., Williams L.M., Vidal-Puig A., Nogueiras R., López M., Diéguez C.: Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional-dependent fashion. *Endocrinology*, 2008; 149: 4534-4543
- [94] Verma S., Li S.H., Wang C.H., Fedak P.W., Li R.K., Weisel R.D., Mickle D.A.: Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003; 108: 736-740
- [95] Wang H., Chu W.S., Hemphill C., Elbein S.C.: Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 2520-2524
- [96] Yang Y., Xiao M., Mao Y., Li H., Zhao S., Gu Y., Wang R., Yu J., Zhang X., Irwin D.M., Niu G., Tan H.: Resistin and insulin resistance in hepatocytes: resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level. *Biomed. Pharmacother.*, 2009; 63: 366-374
- [97] Zabolotny J.M., Kim Y.B., Welsh L.A., Kershaw E.E., Neel B.G., Kahn B.B.: Protein-tyrosine phosphatase 1B expression is induced by inflammation *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 14230-14241
- [98] Zhang P., Chen J.H., Guo X.L.: New insights into PTEN regulation mechanisms and its potential function in targeted therapies. *Biomed. Pharmacother.*, 2012; 66: 485-490
- [99] Zhang Z.Y., Dodd G.T., Tiganis T.: Protein tyrosine phosphatases in hypothalamic insulin and leptin signaling. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2015; 36: 661-674

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.