

Received: 2013.04.08
Accepted: 2013.07.22
Published: 2013.12.11

Rola receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ) w otyłości i insulinooporności*

The role of peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ) in obesity and insulin resistance

Małgorzata Chmielewska-Kassassir, Lucyna A. Woźniak, Paweł Ogrodniczek, Marzena Wójcik

Zakład Biologii Strukturalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Otyłość jest definiowana jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie się tkanki tłuszczowej w organizmie i jest obecnie poważnym problemem zdrowotnym i ekonomicznym na świecie. W ciągu ostatnich dwudziestu lat nastąpił gwałtowny wzrost zachorowalności na otyłość zarówno w krajach uprzemysłowionych, jak i rozwijających się, który zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Mimo iż dokładne patofizjologiczne mechanizmy tych chorób pozostają nieznane, badania kliniczne i epidemiologiczne wskazują na istnienie związku między podwyższonym stanem zapalnym występującym w otyłości a rozwojem insulinooporności. Czynniki, które łączą te dwa procesy są adipokiny wytwarzane i uwalniane przez tkankę tłuszczową, a istotną rolę w ich regulacji przypisuje się receptorom aktywowanym proliferatorami peroksysomów γ (PPAR γ znanymi również jako NR1C3).

PPAR γ są czynnikami transkrypcyjnymi należącymi do nadrodziny receptorów jądrowych, które poprzez regulację ekspresji wielu genów zaangażowanych w proces adipogenezy, metabolizm węglowodanów i lipidów oraz syntezę adipokin uczestniczą w zaburzeniach metabolicznych, takich jak otyłość, insulinooporność, dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze.

W pracy omówiono funkcjonalny związek PPAR γ z otyłością i insulinoopornością ze szczególnym uwzględnieniem efektywności działania syntetycznych ligandów tych receptorów na te zaburzenia metaboliczne.

Słowa kluczowe:

receptor aktywowany proliferatorami peroksysomów gamma (PPAR γ) • otyłość • insulinooporność • cukrzyca typu 2 • adipogeneza • tiazolidinediony (TZDs)

Summary

Obesity, defined as abnormal or excessive fat accumulation, is currently believed to be a major public health problem worldwide. Over the past 20 years, the prevalence of obesity has increased rapidly in both industrialized and developing countries, resulting in a considerably increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome. Although the exact pathophysiological mechanisms underlying these diseases remain unclear, clinical and epidemiological studies support the existence of a relationship between obesity-induced

*Artykuł finansowany przez grant nr 502-03/0-160-01/502-04-002 z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

	<p>inflammation and insulin resistance linked with the development and progression of metabolic diseases. Adipokines, produced and released by adipose tissue, are considered as factors linking obesity-induced inflammation with insulin resistance, and their regulation through peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPARγ also known as NR1C3) is essential in these processes.</p> <p>PPARγ are transcriptional factors belonging to the ligand-activated nuclear receptor superfamily which directly regulate the expression of a large number of genes involved in adipocyte differentiation, lipid and carbohydrate metabolism as well as adipokine synthesis; thereby they are implicated in various metabolic disorders, including obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension.</p> <p>This review summarizes the current literature on a functional relationship of PPARγ with obesity and insulin resistance and, moreover, highlights the significance of synthetic ligands of these receptors in the mentioned metabolic disorders.</p> <p>Key words: Peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPARγ) • obesity • insulin resistance • diabetes mellitus 2 (T2DM) • adipogenesis • thiazolidinediones (TZDs)</p>
<p>Full-text PDF:</p> <p>Word count:</p> <p>Tables:</p> <p>Figures:</p> <p>References:</p>	<p>http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1080028</p> <p>6284</p> <p>–</p> <p>5</p> <p>130</p>

Adres autorki: dr n. chem. Marzena Wójcik, Zakład Biologii Strukturalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź; e-mail: marzena.wojcik@umed.lodz.pl

WSTĘP

Otyłość, czyli nadmierne, patologiczne nagromadzenie się tkanki tłuszczowej w organizmie (wskaźnik BMI ≥ 30 kg/m²), jest uwarunkowana czynnikami metabolicznymi, neuroendokrynnymi, psychologicznymi oraz genetycznymi i stanowi obecnie bardzo poważny problem zdrowotny na świecie [81]. Dane statystyczne wskazują, że w 2007 r. na świecie było 523 mln osób otyłych, a prognozy na 2015 r. przewidują ich wzrost do około 700 mln [48]. W Polsce badania przeprowadzone w latach 2002-2005 w ramach programu WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badania Stanu Zdrowia Ludności) wykazały, że 22% kobiet i 21% mężczyzn w wieku 20-74 lat było dotkniętych otyłością [9]. Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie w otyłości brzusznej, jest najczęstszą przyczyną dyslipidemii, podwyższonego ciśnienia tętniczego, aktywacji procesów prozakrzepowych i prozapalnych oraz insulinooporności, która jest cechą charakterystyczną w patofizjologii cukrzycy typu 2 (T2DM).

Insulinooporność jest stanem obniżonej wrażliwości docelowych tkanek na działanie insuliny w warunkach jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w osoczu krwi, który powoduje zaburzenia metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek. Patofizjologiczne mechani-

zmy łączące otyłość z opornością tkanek na insulinę nie zostały dotychczas w pełni wyjaśnione. Zgodnie z teorią lipotoksyczności uważa się, że jednym z czynników prowadzącym do insulinooporności jest podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (free fatty acids – FFAs) w osoczu krwi wynikające z nasilonej lipolizy w adipocytach, które prowadzi do nadmiernego gromadzenia się lipidów w mięśniach szkieletowych, wątrobie oraz komórkach β trzustki. W tych warunkach wzrasta wytwarzanie glukozy w wątrobie, a zmniejszeniu ulega efektywność transportu glukozy w mięśniach szkieletowych [50].

Wyniki badań ostatnich lat wskazują na związek otyłości ze stanem zapalnym prowadzącym do insulinooporności i T2DM [120]. Tkanka tłuszczowa pełni funkcję metaboliczno-endokrynną, która przez wydzielanie aktywnych biologicznie polipeptydów, tzw. adipokin uczestniczy w regulacji metabolizmu węglowodanów, lipidów oraz procesów krzepnięcia. Zaobserwowano, że aktywność wydzielnicza tkanki tłuszczowej w otyłości ulega zmianom powodując wzrost syntezy i sekrecji adipokin uczestniczących w rozwoju insulinooporności, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), IL-6, leptyna oraz zmniejszone wydzielanie adiponektyny – adipokiny, która zapobiega rozwojowi insulinooporności [7,120]. Przypuszcza się, że jednym z mechanizmów

łączących otyłość ze stanem zapalnym prowadzącym do rozwinięcia insulinooporności jest dysfunkcja sygnału insulinowego w docelowych komórkach. Ustalono, że podwyższone stężenie TNF- α lub FFAs prowadzi do upośledzonego przekazywania sygnału insulinowego wynikającego z osłabionego wiązania substratu insulinowego 1 (insulin receptor substrat 1 – IRS-1) z receptorem insulinowym (insulin receptor – IR). To zaburzenie jest konsekwencją zahamowania prawidłowej fosforylacji reszt tyrozyny w IRS-1 i aktywacji fosforylacji reszt seryny w IRS-1 przez kinazy serynowo/treoninowe fosforylujące N-terminalną część białka Jun (c-Jun N-terminal kinases – JNKs) [120]. Należy zaznaczyć, że oprócz JNKs zidentyfikowano inne kinazy serynowo/treoninowe, takie jak β kinaza inhibitora jądrowego kappi (IKK β) oraz kinazy białkowe C theta (protein kinases C θ – PKC- θ), których aktywacja wpływa na rozwój insulinooporności poprzez fosforylację reszt seryny w IRS-1 i hamowanie przekazywania sygnału przez IR [7,120]. Ponadto IKK β poprzez fosforylację inhibitora (I κ B) czynnika transkrypcyjnego kappi B (nuclear factor kappi B – NF- κ B) aktywuje NF- κ B i tym samym wzrasta ekspresja genów kodujących m.in. cytokiny prozapalne TNF- α i IL-6 [120].

Coraz więcej dowodów wskazuje na udział wewnątrzkomórkowego stresu związanego z retikulum endoplazmatycznym i mitochondrium w aktywacji kinaz IKK β oraz JNK i w konsekwencji do rozwoju insulinooporności [120].

Ważną rolę w regulacji insulinooporności przypisuje się receptorom aktywowanym proliferatorami peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptors – PPARs). PPARs są czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi ekspresję genów, których produkty białkowe są zaangażowane w metabolizm lipidów i węglowodanów oraz powstawanie i rozwój stanu zapalnego. Dotychczas zidentyfikowano trzy izoformy PPARs, oznaczone jako α , β i γ , różniące się między sobą dystrybucją tkankową oraz funkcjami biologicznymi.

Receptory PPAR α (zwane także NR1C1) występują głównie w brunatnej tkance tłuszczowej, wątrobie, nerkach, sercu oraz mięśniach szkieletowych i uczestniczą zarówno w katabolizmie lipidów jak i ich przemianach wewnątrzkomórkowych oraz w utrzymaniu homeostazy energetycznej, a syntetyczne swoiste ligandy tych receptorów, tzw. fibryaty wykazują działanie hipolipidemiczne i hipoglikemiczne [63].

Receptory PPAR β (zwane także NR1C2) są obecne prawie we wszystkich tkankach organizmu ludzkiego, ale ich rola nie została dotychczas jednoznacznie zdefiniowana. Przypuszcza się, że receptory PPAR β uczestniczą w regulacji homeostazy energetycznej, termogenezie, proliferacji keratynocytów oraz procesie gojenia ran [127].

Receptory PPAR γ (zwane także NR1C3) są najlepiej dotychczas poznanymi izoformami PPARs, które występują głównie w tkance tłuszczowej, a i ich aktywacja przez

syntetyczne ligandy, tzw. tiazolidinediony (tiazolidinediones – TZD) wywołuje pleiotropowe efekty związane ze wzrostem różnicowania preadipocytów do adipocytów, poprawą magazynowania triglicerydów (triglycerides – TGs) w tkance tłuszczowej, czy zmianami w poziomach ekspresji adipokin w adipocytach [117,127].

CHARAKTERYSTYKA PPAR γ

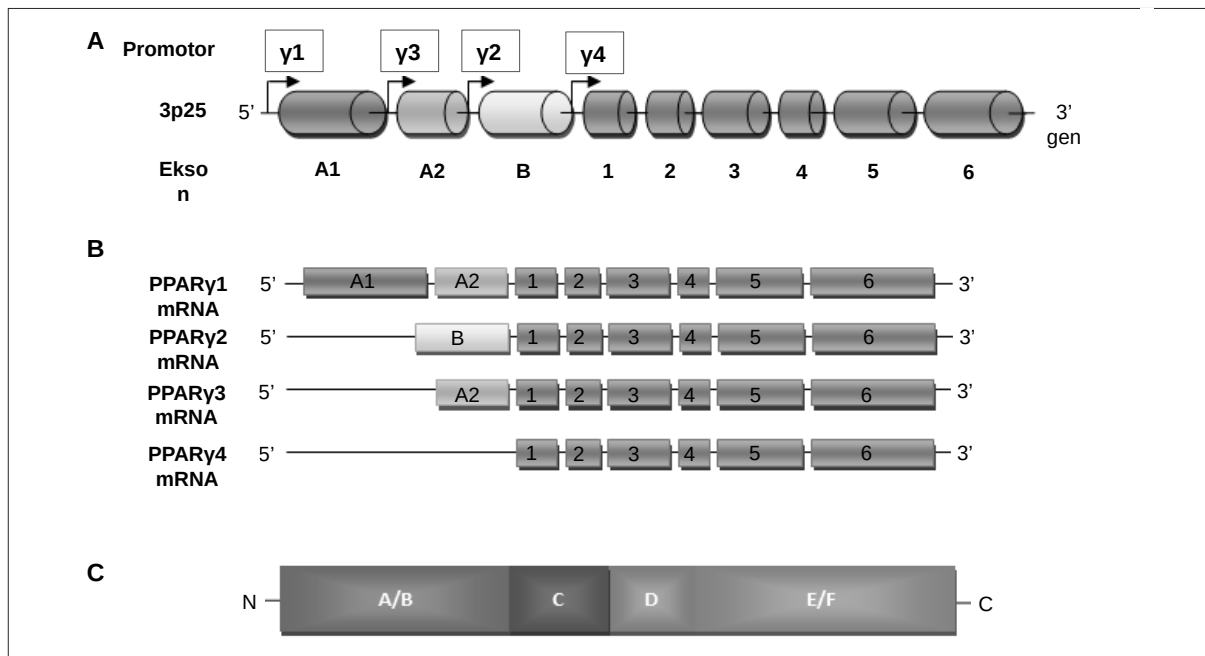
Budowa genu i białka

Ludzki gen *PPARG* jest umiejscowiony na chromosomie 3 w pozycji 3p25 i składa się z dziewięciu eksonów oznaczonych jako: A1, A2, B oraz 1, 2, 3, 4, 5 i 6 (ryc. 1A). W wyniku transkrypcji z różnych miejsc promotorowych oraz alternatywnego składania pierwotnego transkryptu powstają cztery izoformy PPAR γ mRNA: – γ 1, – γ 2, – γ 3 i – γ 4. PPAR γ 1 mRNA jest kodowany przez osiem eksonów (A1, A2, 1-6), podczas gdy kolejne dwie izoformy PPAR γ mRNA, tj. PPAR γ 2 (B, 1-6) i PPAR γ 3 (A2, 1-6), przez siedem eksonów, a PPAR γ 4 mRNA przez sześć eksonów (1-6) (ryc. 1B). Podczas gdy obecność PPAR γ 1 mRNA wykryto prawie we wszystkich tkankach, to występowanie transkryptów PPAR γ 2 i – γ 4 stwierdzono głównie w tkance tłuszczowej, a transkryptu PPAR γ 3 w białej tkance tłuszczowej, jelicie grubym i makrofagach [23,130].

W wyniku procesu translacji z transkryptów PPAR γ 1, – γ 3 oraz – γ 4 powstaje cząsteczka białka PPAR γ 1 złożona z 477 reszt aminokwasowych natomiast z PPAR γ 2 mRNA – cząsteczka białka PPAR γ 2, która jest dłuższa od PPAR γ 1 o 28 (u myszy) i 30 (u człowieka) reszt aminokwasowych na N-końcu. Poziom ekspresji tych dwóch izoform białka w tkankach jest zróżnicowany. PPAR γ 1 występuje w większości tkanek, podczas gdy PPAR γ 2 jest obecny przede wszystkim w tkance tłuszczowej, gdzie uczestniczy w procesie adipogenezy [108,115].

Cząsteczka białka ma w swojej strukturze cztery funkcjonalne domeny oznaczone jako: A/B, C, D oraz E/F (ryc. 1C). Domena A/B jest umiejscowiona na jego N-terminalnym końcu i zawiera region AF-1 (ligand-independent activation function 1) odpowiedzialny za aktywację transkrypcji genów niezależną od liganda. Ponadto w domenie A/B znajduje się reszta serynowa 112, której fosforylacja przez kinazy białkowe aktywowane mitogenem (mitogen-activated protein kinases – MAPKs) prowadzi do zaburzeń w oddziaływaniach między regionem A/B a domeną wiążącą ligand (ligand binding domain – LBD) położoną w regionie strukturalnym E/F, co w konsekwencji zmniejsza zdolność PPAR γ do wiązania ligandów [93].

Domena C, zwana również domeną wiążącą DNA (DNA binding domain – DBD), jest najbardziej konserwatywną wśród wszystkich czterech domen receptorów PPAR γ , która zawiera w swojej sekwencji dwa motywy palca cynkowego odpowiedzialne za rozpoznanie swoistej sekwencji nukleotydowej PPRE (peroxisome proliferator response element) i wiązanie PPAR γ do regionu promotorowego



Ryc.1. Schemat budowy genu *PPARG* na chromosomie 3p25 (A), czterech różnych transkryptów PPAR γ (B) oraz domenowej struktury białka PPAR γ z zaznaczonymi miejscami AF (C)

docelowego genu [80]. Domena D, czyli region zawiasowy (hinge region), stanowi łącznik między domeną C a domeną E/F, który jest zaangażowany w oddziaływania z koaktywatorami i korepresorami [80]. Na C-terminalnym końcu cząsteczki PPAR γ znajduje się największa z domen zwana E/F, która zawiera w swojej strukturze dwie funkcjonalne domeny określone jako LBD i AF-2 (ligand-dependent activation function 2) – region odpowiedzialny za aktywację transkrypcji zależną od przyłączonego liganda. LBD uczestniczy w wiązaniu swoistego liganda i tym samym umożliwia białku PPAR γ oddziaływanie z sekwencją PPRE w regionie promotorowym docelowego genu. Co więcej, domena ta jest odpowiedzialna za dimeryzację z receptorem kwasu 9-cis-retinowego (RXR).

Z analizy krystalograficznej wynika, że domena LBD jest zbudowana z 12 struktur helikalnych oraz jednej czteroniciowej β -kartki. Ponadto zawiera na swojej powierzchni zagłębienie o wielkości 1300-1400 Å w kształcie litery Y z dominującą zawartością hydrofobowych reszt aminokwasowych, które jest miejscem wiązania ligandów [122]. Tak szeroka przestrzeń oddziaływań reszt aminokwasowych z ligandem umożliwia wiązanie dużych hydrofobowych cząsteczek o zróżnicowanej strukturze. Ponieważ struktura kieszeni wiążącej ligandy jest podobna we wszystkich trzech izotypach PPARs, to o swoistości oddziaływań z ligandem decydują różnice w występowaniu pojedynczych reszt aminokwasowych.

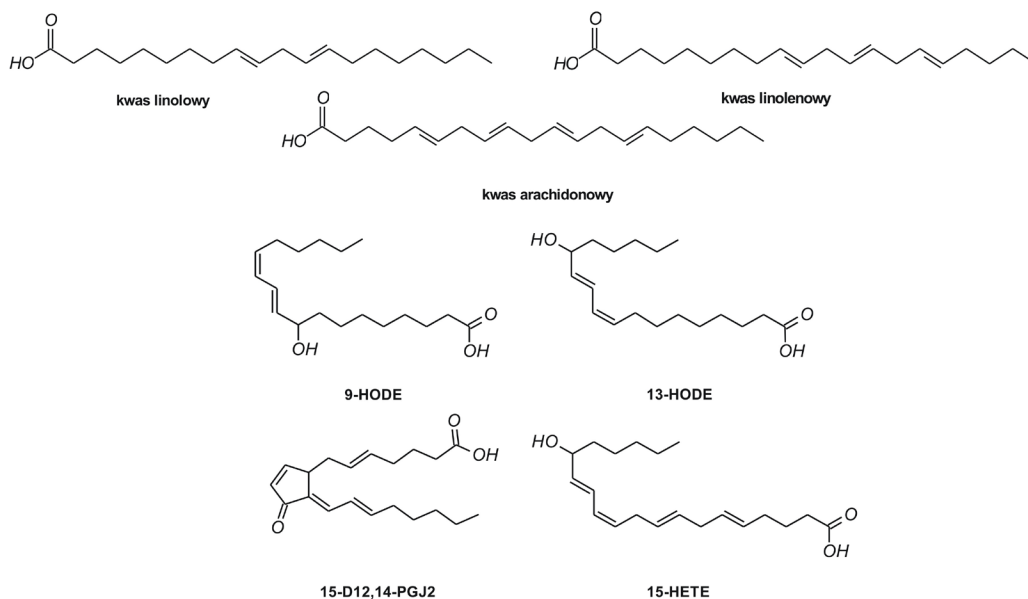
Ligandy

Aktywacja PPAR γ zachodzi zarówno w obecności naturalnych (endogennych) jak i syntetycznych (egzogennych) ligandów (ryc. 2). Naturalnymi ligandami PPAR γ

są wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas arachidonowy, linolowy i linolenowy oraz produkty ich przemian metabolicznych, np. kwas 9-hydroksyoktadekadienowy (9-HODE), 13-(S)-hydroksyoktadekadienowy (13-HODE) oraz 15-(S)-hydroksyeikozatetraenowy (15-HETE). Swoistym i efektywnym endogennym ligandem okazała się pochodna prostaglandyny – 15-deoksy-delta-12,14-prostaglandyna J2 (15-D12,14-PGJ2), która w warunkach *in vitro* indukuje proces adipogenezy w mikromolarnych stężeniach [58]. Jednak do tej pory nie udało się wykryć obecności tego związku w tkance tłuszczowej, a tym samym potwierdzić jego znaczenia w różnicowaniu adipocytów w warunkach *in vivo*.

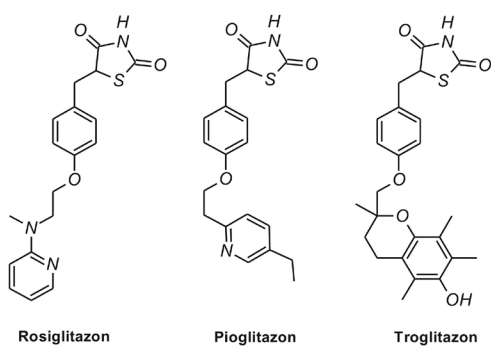
Wśród syntetycznych ligandów PPAR γ silnymi i swoistymi agonistami okazały się związki z grupy glitazonów (TZDs). Trzy związki z grupy TZDs zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych jako leki hipoglikemizujące: troglitazon (Rezulin) w 1997 r., a pioglitazon (Actos) i rosiglitazon (Avandia) w 1999 r. (ryc. 2). Troglitazon wycofano z użycia ze względu na hepatotoksyczność, pioglitazon i rosiglitazon są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu pacjentów z T2DM zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika oraz insuliną. Wyniki badań klinicznych wykazały, że pioglitazon i rosiglitazon z podobną efektywnością jak metformina i pochodne sulfonilomocznika obniżyły poziom glukozy we krwi pacjentów z cukrzycą [103]. Ponadto w porównaniu do rosiglitazonu, pioglitazon był bardziej skuteczny w regulacji stężenia lipidów we krwi diabetycznych pacjentów [114]. Pioglitazon wpływał także na zmniejszenie insulinooporności przez podwyższenie ekspresji adiponektyny i obniżenie ekspresji TNF- α i rezystyny w adipocytach [61].

NATURALNI AGONIŚCI

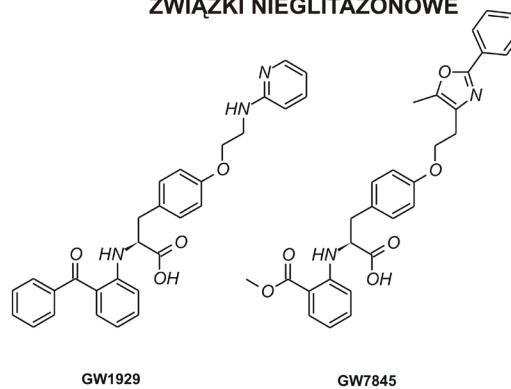


SYNTECYCZNI AGONIŚCI

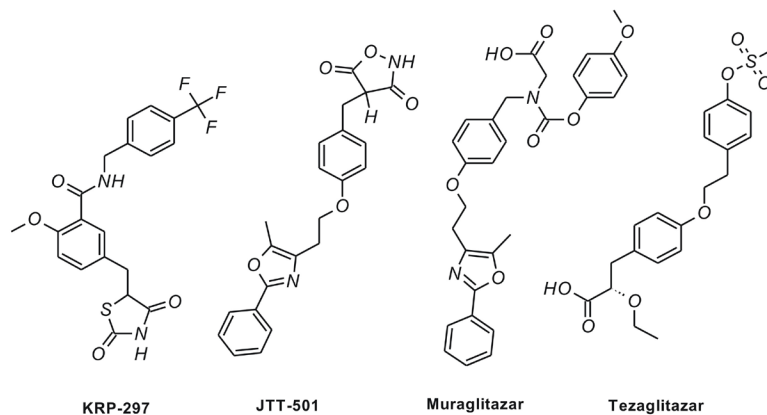
GLITAZONY



ZWIĄZKI NIEGLITAZONOWE



PODWÓJNI AGONIŚCI



Ryc. 2. Wzory chemiczne naturalnych i syntetycznych agonistów receptora PPAR γ

Mimo skuteczności działania pioglitazonu i rosiglitazonu w redukcji insulinooporności, związki te wywołują kilka poważnych działań niepożądanych, takich jak obrzęki, retencja płynów i przyrost masy ciała.

Oprócz związków z grupy TZDs zaprojektowano wiele agonistów PPAR γ typu nieglitazonowego o dużym powinowactwie do tego receptora (ryc. 2). Jednym z pierwszych takich związków była pochodna L-tyrozyny oznaczona jako GW1929, której doustne podanie genetycznie otyłym szczurom Zucker zmniejszało insulinooporność przez obniżenie stężenia glukozy, glikowanej hemoglobiny (HbA1c), FFAs oraz TGs [11]. Inna pochodna tyrozyny – GW7845 hamowała rozwój miażdżycy i zmniejszała rozmiar blaszek miażdżycowych, w powstawaniu których sprzyja stan dyslipidemii i hiperlipidemii obserwowany często w T2DM i zespole metabolicznym [65].

W celu wyeliminowania niepożądanych działań całkowitych agonistów z grupy związków TZDs oraz zwiększenia skuteczności syntetycznych ligandów w uwrażliwieniu komórek na insulinę przez ich wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową, zaprojektowano wiele ligandów o podwójnej swoistości PPAR α /PPAR γ (ryc. 2), których aktywność biologiczną testowano zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Na przykład Murakami i wsp. wykazali, że związek KRP-297 obniżał stężenia glukozy, lipidów i insuliny we krwi diabetycznych szczurów z hiperglikemią, hiperlipidemią i hiperinsulinemią, a było to konsekwencją normalizacji metabolizmu lipidów w wątrobie [75]. Shibata i wsp. stwierdzili natomiast, że związek JTT-501 zapobiegał rozwinięciu przewlekłych komplikacji cukrzycy, takich jak cukrzycowa katarakta, neuropatia, nefropatia i osteopenia poprzez kontrolowanie glikemii i lipidemii w modelu zwierzęcym z T2DM [96]. Ponadto JTT-501 charakteryzował się lepszą efektywnością w zapobieganiu neuropatii niż troglitazon sugerując, że mógłby on być rozważany jako potencjalny terapeutyk w leczeniu przewlekłych komplikacji cukrzycy [96].

Dotychczas kilka podwójnych agonistów PPAR α /PPAR γ testowano w badaniach klinicznych. Wśród nich znalazły się m.in. muraglitazar, tezaglitazar, faraglitazar, ragaglitazar, MK-767 oraz TAK-559. Zaobserwowano, że u pacjentów z T2DM muraglitazar kontrolował glikemię poprzez obniżenie poziomów HbA1c i glukozy na czczo oraz korzystnie wpływał na ich profil lipidowy przez wzrost stężenia HDL-cholesterolu oraz redukcję stężeń TGs, apolipoproteiny B (apoB) i nie HDL-cholesterolu (nie HDL-cholesterol stanowi różnicę między cholesterolem całkowitym a HDL-cholesterolem) [12]. Ponadto muraglitazar w porównaniu z pioglitazonem okazał się bardziej skuteczny w regulacji gospodarki lipidowo-węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą [54]. Pomimo skuteczności muraglitazaru w zmniejszaniu insulinooporności, związek ten wywoływał niepożądane incydenty sercowo-naczyniowe, które zadecydowały o zaprzestaniu badań z tym związkiem w 2005 r. [76].

Badania kilku ostatnich lat wykazały, że inny podwójny agonista PPAR α /PPAR γ – tezaglitazar w sposób zależny od dawki podwyższał poziom HDL-cholesterolu oraz redukował poziom glukozy na czczo, TGs i LDL-cholesterolu we krwi pacjentów z T2DM [27]. Ponadto związek ten poprawiał profile lipidowe i homeostazę glukozy u pacjentów z insulinoopornością, ale bez zdiagnozowanej T2DM [27]. Jednak podwyższenie stężenia kreatyniny w osoczu, obniżenie szybkości filtracji kłębuszkowej i przyrost masy przyczyniły się do wycofania tezaglitazaru z dalszych badań klinicznych w 2006 r. [14].

Badania kliniczne z wykorzystaniem ragaglitazaru wykazały, że związek ten efektywniej od pioglitazonu wpływał na normalizację glikemii oraz obniżenie poziomu TGs i FFAs w osoczu krwi pacjentów z T2DM. Ponadto ragaglitazar w przeciwieństwie do pioglitazonu podwyższał stężenie HDL-cholesterolu i obniżał poziom apoB [89]. W 2003 r. wstrzymano prace nad ragaglitazarem ze względu na liczne działania niepożądane wywoływane przez ten związek, wśród których wymienić należy: przyrost masy, edemę, anemię oraz raka pęcherza moczowego [14].

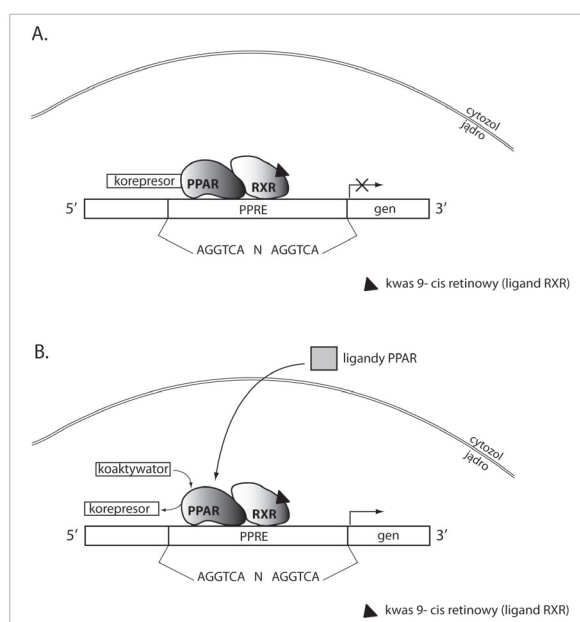
Badania kliniczne z wykorzystaniem pozostałych wyżej wymienionych podwójnych agonistów PPAR α /PPAR γ , tj. faraglitazaru, KRP-297 (MK-0767) i imiglitazaru (TAK-559) zostały również zakończone z powodu wielu działań niepożądanych, jakie towarzyszyły ich stosowaniu [14]. Należy zaznaczyć, iż do tej pory nie udało się ustalić mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie niepożądanych działań podwójnych agonistów PPAR α /PPAR γ , dlatego badania mające na celu wyjaśnienie tego zagadnienia są obecnie prowadzone niezależnie od prac nad poszukiwaniem nowych, skutecznych i bezpiecznych podwójnych agonistów tych receptorów.

Od czasu, kiedy zaobserwowano w modelach zwierzęcych, że aktywacja receptora PPAR β prowadzi do wzrostu katabolizmu lipidów w mięśniach szkieletowych, sercu i tkance tłuszczowej oraz poprawy profilu lipidowego i obniżenia insulinooporności, rozpoczęto prace nad syntezą i funkcjonalną charakterystyką agonistów o podwójnej swoistości PPAR γ /PPAR β jako alternatywa dla agonistów PPAR α /PPAR γ [90]. Jednym z takich ligandów jest izomer R kwasu 3-{2-etylo-4-[3-(4-etylo-2-pirydyno-2-yl-fenoksy)-butoksy]-fenylo}propionowego, który charakteryzuje się wysokim powinowactwem zarówno do PPAR γ jak i PPAR β [33]. Wykazano, że związek ten ma właściwości hipoglikemizujące i w mniejszym stopniu niż rosiglitazon powoduje podwyższenie masy ciała zwierząt z cukrzycą [33]. Coraz większa liczba danych wskazuje, że oprócz podwójnych agonistów PPAR γ /PPAR β i PPAR γ /PPAR α ligandy o potrójnej swoistości PPAR γ /PPAR β /PPAR α , tzw. pan-agoniści, mogą się stać potencjalnymi terapeutykami w leczeniu insulinooporności, T2DM i metabolicznego syndromu. Kilka tego typu związków, oznaczonych jako BPR1H036, GW-625019, GW-677954 i PLX-204, jest wykorzystywanych obecnie w badaniach przedklinicznych i klinicznych [5].

W ramach poszukiwań nowych strategii leczenia insulinooporności i chorób metabolicznych zwrócono uwagę na selektywne modulatory PPAR γ (selective PPAR γ modulators – SPPAR γ Ms), czyli związki działające przeciwcukrzycowo, ale bez niepożądanych działań wywołanych przez TZDs [43]. Koncepcja SPPAR γ Ms zakłada, że związanie modulatora z receptorem PPAR γ powinno indukować zmiany jego konformacji prowadzące do przyłączenia tylko takiego kofaktora (korepresora lub koaktywatora), który w sposób swoistotkankowy będzie selektywnie aktywował geny mające korzystny wpływ na homeostazę glukozy, zapobiegając tym samym aktywacji genów odpowiedzialnych za działania niepożądane (np. gromadzenie tłuszczów, edema). Jednym z selektywnych modulatorów PPAR γ , który mógłby być w najbliższych latach wykorzystany w leczeniu T2DM jest metaglitzon (MBX-102) – lewoskrętny enancjomer halo-fenatu. Wykazano, że związek ten pozytywnie wpływa na kontrolę glikemiczną u pacjentów z T2DM bez niekorzystnych działań charakterystycznych dla TZDs [128].

Mechanizm działania PPAR γ

Działanie PPAR γ jest regulowane przez bezpośrednie wiązanie odpowiedniego naturalnego lub syntetycznego liganda, które mogą wzajemnie konkutować o miejsce wiązania. Związanie liganda z PPAR γ prowadzi do jego dimeryzacji z receptorem retinoidu X (retinoid X receptor – RXR) uprzednio zaktywowanym endogennym ligandem – kwasem 9-cis-retinoidowym. Utworzony heterodimer PPAR γ /RXR wiąże się z DNA w miejscu rozpoznania sekwencji PPRE, która jest obecna w promotorach wielu genów kodujących białka zaangażowane w metabolizm glukozy i lipidów (ryc.3).



Ryc.3. Mechanizm regulacji procesu transkrypcji genów przez PPAR γ .
PPRE – element odpowiedzi na proliferatory peroksyosomów;
RXR – receptor retinoidu X

Aktywność transkrypcyjna heterodimeru PPAR γ /RXR jest regulowana przez wiązanie korepresorów lub koaktywatorów z cząsteczką PPAR γ . W nieobecności liganda, korepresor, taki jak SMRT (silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors) lub NCoR (nuclear corepressor receptor) wiąże się z PPAR γ /RXR uniemożliwiając wiązanie utworzonego kompleksu z sekwencją PPRE, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania ekspresji docelowych genów (ryc.3) [25]. Przypuszcza się, że inhibitorowe działanie korepresorów wynika z ich oddziaływania z enzymami z klasy deacetylaz histonów (HDACs), które poprzez deacetylację histonów powodują kondensację chromatyny i tym samym hamują proces transkrypcji [25,130]. Związanie liganda z kompleksem PPAR γ /RXR/korepresor powoduje uwolnienie korepresora i przyłączenie koaktywatora związanego z enzymami z klasy acetylotransferaz histonów, które katalizując reakcje acetylacji histonów powodują rozluźnienie chromatyny, przez co DNA staje się bardziej dostępny dla czynników transkrypcyjnych, umożliwiając tym samym przebieg transkrypcji docelowych genów (ryc.3) [130]. Miejsce wiązania koaktywatora pokrywa się w całości lub częściowo z miejscem wiązania korepresora. Do zidentyfikowanych koaktywatorów PPAR γ należą: p300/CBP (cyclic adenosine monophosphate response-element binding protein), PGC-1 (PPAR γ coactivator-1), TRAP220 (thyroid hormone receptor-associated protein 220), PBP (PPAR γ -binding protein), SRC1 (steroid receptor coactivator) oraz ARA70 (androgen receptor-associated protein) [31,42,129]. Obecnie przedmiotem licznych badań nad zrozumieniem biologii i funkcji PPAR γ jest zdefiniowanie koaktywatora/korepresora swoiście oddziałującego z PPAR γ , który regulowałby ekspresję określonych genów w zależności od typu komórki.

PPAR γ W OTYŁOŚCI I INSULINOOPORNOŚCI

Warianty genu *PPARG*

Identyfikacja wariantów genu *PPARG* oraz określenie ich związku z ryzykiem zachorowalności na T2DM, otyłością i markerami biochemicznymi insulinooporności stały się głównymi celami badań genetycznych i klinicznych.

Wśród wielu opisywanych polimorfizmów genu *PPARG* najbardziej powszechnym jest Pro12Ala, który po raz pierwszy zidentyfikowano w 1997 r. jako wynik mutacji nonsensownej C \rightarrow G w kodonie 12 eksonu B [126]. Ustalono, że występowanie tego polimorfizmu zależy od badanej populacji: najwyższą częstością nosicielstwa wariantu Ala charakteryzuje się rasa kaukaska – 12%, a najniższą populacja chińska – 1% [116]. Ponadto wykazano, że nosiciele allelu Pro charakteryzują się 1,25 razy wyższym ryzykiem zachorowania na T2DM niż nosiciele wariantu Ala, co sugeruje protekcyjny efekt polimorfizmu Pro12Ala w rozwoju tej choroby [3]. Przypuszcza się, że efekt ten może wynikać z pozytywnego wpływu polimorfizmu Pro12Ala na insulinooporność. Stwierdzono, że nosiciele wariantu Ala są w większym stopniu wrażliwi na insulinę niż nosiciele allelu Pro [20,22].

Istnienie związku między nosicielami allelu Ala i zredukowanym ryzykiem zachorowalności na T2DM zostało także potwierdzone w ostatnio przeprowadzonej metaanalizie 60 badań [35]. Należy zaznaczyć, że w dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia, w których nie obserwowano takiej zależności [40, 91].

Dotychczasowe wyniki badań nad związkiem między polimorfizmem Pro12Ala a otyłością są niejednoznaczne. Istnieją badania, w których wykazano niższe wartości BMI u nosicieli wariantu Ala, sugerując ochronne działanie tego polimorfizmu przed otyłością [20,22]. Jednak wyniki innych badań wskazują, że polimorfizm Pro12Ala jest skorelowany wyłącznie z wartościami BMI u otyłych, a nie u szczupłych nosicieli allelu Ala [72]. Za te efekty mogą być odpowiedzialne częściowo czynniki środowiskowe, takie jak dieta. Ustalono, że spożycie pokarmów przez homozygoty Ala/Ala, w których stosunek wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do nasyconych kwasów tłuszczowych jest niski, wpływa na ich wyższe wartości BMI w porównaniu do homozygot Pro/Pro, podczas gdy sytuacja jest odwrotna po spożyciu pokarmów o wysokiej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [68].

W odniesieniu do związku Pro12Ala z markerami biochemicznymi insulinooporności wykazano, że genotypowi Pro12Ala towarzyszą: podwyższone stężenia HDL-cholesterolu [20] i leptyny [98] oraz obniżone stężenia adiponektyny [105] i rezystyny [40].

Kolejną powszechnie występującą mutacją w genie *PPARG* jest C161T (znana także jako His477His i C1431T), czyli substytucja cytozyny przez tyminę w kodonie 161 eksonu 6. U otyłych fińskich kobiet z tego typu mutacją opisano przyrost tkanki tłuszczowej, który mógł być przyczyną podwyższonego u nich poziomu leptyny [113]. W kontekście zdefiniowania zależności między wariantem C1431T a T2DM, liczne badania kliniczne dostarczyły sprzecznych wyników. Przykładowo Tai i wsp. [104] wykazali związek między C1431T i zmniejszonym ryzykiem zachorowalności na T2DM w populacji Azjatów. Jednak Costa i wsp. nie potwierdzili istnienia takiej zależności u nosicieli wariantu C1431T pochodzących z południowych Włoch [16]. Wydaje się, że powyższe rozbieżności mogą wynikać z różnic rasowych nosicieli polimorfizmu C1431T. Interesujących spostrzeżeń dostarczyły także badania wykazujące, iż współistnienie genotypu Pro12Ala z C1431T w *PPARG* nie ma żadnego protekcyjnego wpływu na rozwój T2DM [21], natomiast przyczynia się do wzrostu masy ciała [82].

Większość zidentyfikowanych mutacji genu *PPARG* występuje bardzo rzadko, a do najczęściej opisywanych polimorfizmów należą: Pro115Gln, Pro495Leu (znana także jako Pro467Leu), Val318Met (znana także jako Val290Met), Cys114Arg, Cys131Tyr, Cys162Trp i A-2819G.

Polimorfizm Pro115Gln powstaje w wyniku substytucji cytozyny na tyminę w eksonie 6 genu *PPARG*, co skut-

kuje obecnością glutaminy zamiast proliny w kodonie 115. Mutacja ta występuje w domenie odpowiedzialnej za transkrypcję niezależną od liganda i powoduje wzrost intensywności procesu różnicowania się adipocytów przyczyniając się tym samym do wzrostu otyłości [83]. Dwie kolejne mutacje punktowe, tj. Pro495Leu oraz Val318Met są umiejscowione we fragmencie genu *PPARG* kodującego LBD i wpływają na obniżenie zdolności transaktywacyjnych białka PPAR γ w obecności liganda z grupy TZDs, co prowadzi do jego upośledzonego działania w procesie transkrypcji docelowych białek [6]. U nosicieli tych polimorfizmów stwierdzono ciężką insulinooporność, T2DM oraz nadciśnienie tętnicze ujawniające się w młodym wieku [6].

W 2006 r. zidentyfikowano mutacje Cys114Arg, Cys131Tyr i Cys162Trp w DBD białka PPAR γ , których obecność skutkowałą brakiem wiązania się jego zmutowanych postaci z DNA, a nosiciele tych mutacji charakteryzowali się częściową lipodystrofią [2].

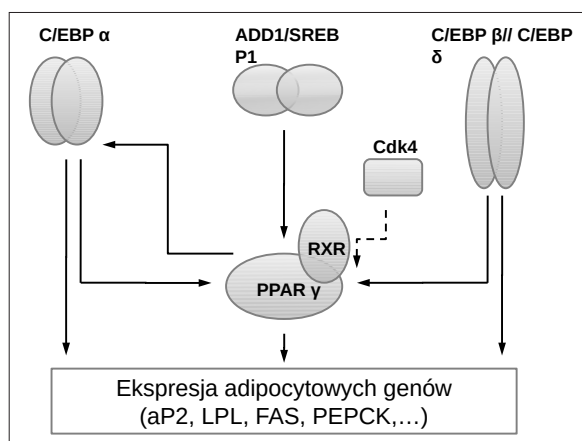
Jednym z ostatnio udokumentowanych polimorfizmów występującym we fragmencie regulatorowym białka PPAR γ jest A-2819G, związany z T2DM i proliferatywną retinopatią u kobiet [16].

PPAR γ i adipogeneza

Szczególną rolę w procesie adipogenezy przypisuje się PPAR γ od kiedy zaobserwowano, że ekspresja tego receptora wzrasta wraz ze stopniem różnicowania się adipocytów [13]. Dalsze badania *in vitro* i *in vivo* na modelach mysich pozbawionych genu *Pparg* wykazały brak zdolności różnicowania się preadipocytów w dojrzałe adipocyty [84]. Ponadto udowodniono, że aktywacja receptora PPAR γ w obecności troglitazonu promuje tworzenie młodych i drobnych adipocytów oraz apoptozę dojrzałych i dużych komórek tłuszczowych, co sugeruje istotną rolę PPAR γ w regulacji żywotności adipocytów [77].

Na poziomie molekularnym proces adipogenezy jest regulowany przez wiele różnych czynników transkrypcyjnych, które przez wzajemne oddziaływania kontrolują ekspresję genów zaangażowanych w metabolizm węglowodanów, lipidów oraz wytwarzanie adipokin w adipocytach. Oprócz PPAR γ istotnymi czynnikami transkrypcyjnymi uczestniczącymi w regulacji adipogenezy są białka wiążące się z sekwencją CCAAT (CCAAT/enhancer binding proteins) – C/EBPs (α , β i δ) oraz białka wiążące sekwencję regulatorową odpowiedzi na sterole (sterol regulatory element binding proteins) – SREBPs (ryc. 4). Podczas gdy oddziaływania między C/EBP α i PPAR γ opierają się na wzajemnej stymulacji podczas trwania całego procesu adipogenezy powodując wzrost ekspresji większości genów zaangażowanych w ten proces, czynniki C/EBP β i δ uczestniczą w pierwotnej inicjacji transkrypcji receptora PPAR γ oraz końcowej fazie adipogenezy. Ekspresja PPAR γ jest również bezpośrednio modulowana przez czynnik transkrypcyjny ADD1/SREBP1 (ryc. 4) [85]. Wykazano, że kinaza

4 zależna od cyklin (cyclin-dependent kinase 4 – Cdk4) stanowi niezależny czynnik aktywujący receptor PPAR γ w późnej fazie adipogenezy. Przypuszcza się, że Cdk4 inaktywuje korepresory PPAR γ bądź alternatywnie aktywuje koaktywatory PPAR γ poprzez ich fosforylację, utrzymując tym samym aktywność transkrypcyjną tego receptora (ryc. 4) [1].



Ryc. 4. Funkcjonalny związek między PPAR γ a C/EBPs, ADD1/SREBP1 i Cdk4 w modulacji ekspresji genów podczas adipogenezy. C/EBPs – białka wiążące się z sekwencją CCAAT; ADD1/SREBP1 – białka wiążące sekwencję regulatorową odpowiedzi na sterole; Cdk4 – kinaza 4 zależna od cyklin; aP2 – adipocytowe białko wiążące wolne kwasy tłuszczowe; LPL – lipaza lipoproteinowa; FAS – syntaza kwasów tłuszczowych; PEPCK – karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa

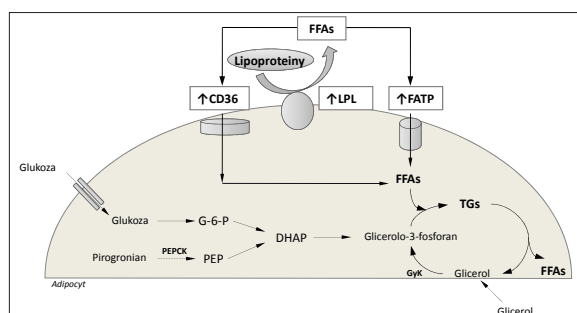
Oprócz zdolności różnicowania się fibroblastów do adipocytów pod wpływem PPAR γ , znaczenie tego receptora w procesie adipogenezy zostało potwierdzone na podstawie identyfikacji swoistych markerów indukowanych w odpowiedzi na aktywację PPAR γ . Należą do nich geny kodujące białka zaangażowane w metabolizm i magazynowanie lipidów w adipocytach, takie jak gen kodujący białko wiążące FFAs (adipocyte fatty acid binding protein – aP2), które stanowi marker końcowej fazy adipogenezy oraz uczestniczy w transporcie i dystrybucji FFAs w adipocytach, czy gen kodujący syntetazę acetylo-koenzymu A (acetyl-CoA synthetase – ACS), która katalizuje tworzenie wiązania tioestrowego między kwasem tłuszczowym a koenzymem A [64]. Ponadto PPAR γ reguluje ekspresję adiponektyny – adipokiny odpowiedzialnej za zwiększenie wrażliwości komórek na działanie insuliny, która stanowi podstawowy marker różnicowania adipocytów [70].

W procesie adipogenezy istotną rolę odgrywa również aktywność receptora RXR, który tworzy z PPAR γ funkcjonalny heterodimer. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że ligandy receptora RXR (sprzyjające aktywacji kompleksu PPAR γ /RXR) powodowały zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę [73]. Ponadto jednoczesna ekspresja receptora PPAR γ i RXR zwiększała aktywność regionu promotorowego ludzkiej adiponektyny i przyczyniała się do wzrostu poziomu tej adipokiny w osoczu krwi [47]. Stwierdzono także,

że obecność pewnych wariantów genu RXR α , tj. rs4240711, rs4842194 i rs3132291, w populacji Chińczyków zmniejszała ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, sugerując protekcyjny wpływ tych wariantów na rozwój insulinooporności [95].

PPAR γ i gospodarka lipidowo-węglowodanowa

PPAR γ uczestniczy w metabolizmie FFAs w adipocytach przez regulację ekspresji genów kodujących białka odpowiedzialne za uwolnienie FFAs z lipoprotein oraz ich transport do wnętrza komórki (ryc. 5). W dojrzałych adipocytach PPAR γ indukuje lipazę lipoproteinową (lipoprotein lipase – LPL) – enzym wydzielany m.in. przez adipocyty do powierzchni komórek nabłonkowych, który uwalnia FFAs z TGs zawartych w cząsteczkach lipoprotein [92]. Uwalniane FFAs są transportowane z układu krwionośnego do wnętrza adipocytu przez receptor powierzchniowy CD36 znany także jako FAT (fatty acid translocase) oraz FATP (fatty acid transport protein), których geny w swoich promotorach zawierają sekwencję PPRE rozpoznawaną przez heterodimer PPAR γ /RXR [28,106]. Wykazano, że aktywacja PPAR γ w obecności zarówno naturalnych jak i syntetycznych ligandów TZDs stymulowała ekspresję CD36/FAT w ludzkich monocytach [109]. Ponadto podanie rosiglitazonu otyłym szczurom z cukrzycą prowadziło do podwyższenia ekspresji CD36 zarówno w adipocytach jak i mięśniach szkieletowych [99]. Rosiglitazon także powodował wzrost ekspresji FATP w hodowlach komórkowych preadipocytów 3T3-L1 [71].



Ryc. 5. Regulacja metabolizmu kwasów tłuszczowych przez PPAR γ w adipocycie. CD36 – translokaza kwasów tłuszczowych; DHAP – fosfodihydroksyaceton; FATP – białko transportujące kwasy tłuszczowe; FFAs – wolne kwasy tłuszczowe; G-6-P – glukoza-6-fosforan; GyK – kinaza glicerolowa; LPL – lipaza lipoproteinowa; PEP – fosfoenolopirogronian; PEPCK – karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa; TGs – triglicerydy

PPAR γ podwyższa także efektywność syntezy TGs z FFAs i glicerolu w adipocytach poprzez m.in. stymulację ekspresji genu PEPCK kodującego karboksykinazę fosfoenolopirogronianową (phosphoenolpyruvate carboxylase – PEPCK) – enzymu uczestniczącego w syntezie glicerolu *de novo* w gliceroneogenezie [110] oraz genu GyK kodującego kinazę glicerolową (glicerol kinase – GyK) – enzymu odpowiedzialnego za fosforylację glicerolu do glicerolo-3-fosforanu [37]. Sugeruje się, że mechanizm regulacji ekspresji

genu *GyK* przez PPARy obejmuje zmianę konformacyjną heterodimeru PPARy/RXR jako wynik uwolnienia korepresora NCoR/SMRT i rekrutacji aktywatora PGC-1 α [36].

PPARy uczestniczy również w lipogenezie. Badania przeprowadzone w hodowli ludzkich adipocytów oraz na zwierzęcych modelach z otyłością i insulinopornością wykazały pozytywny wpływ TZDs na ekspresję desaturazy stearoilo-koenzymu A (stearoyl-CoA desaturase – SCD1). SCD1 wykorzystuje FFAs do syntezy jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, które są substratami w syntezie TGs, estrów cholesterolu i fosfolipidów [124]. Mimo iż w badaniach na zwierzętach obserwowano silną korelację między ekspresją SCD1 a otyłością i insulinopornością, to w badaniach klinicznych nie potwierdzono istnienia takiej zależności [124]. Stwierdzono natomiast występowanie silnego związku SCD1 z genami zaangażowanymi w lipogenezę w adipocytach [124].

Dalen i wsp. udowodnili, że PPARy kontroluje także organizację kropelek tłuszczu w adipocytach przez bezpośrednią regulację ekspresji genów kodujących białka z rodziny perylipin [18]. Autorzy potwierdzili także wcześniejsze obserwacje wskazujące, że wydłużony czas przyjmowania TZDs prowadzi do wzrostu wrażliwości komórek na działanie insuliny, zahamowania lipolizy, nagromadzenia FFAs w adipocytach i w konsekwencji do przyrostu masy ciała.

Receptor PPARy jest również bezpośrednio zaangażowany w transport glukozy do wnętrza adipocytu przez regulację ekspresji genów uczestniczących w tym procesie. Ustalono, że aktywacja receptora PPARy podczas ostatniej fazy adipogenezy przez ciglitazon (związek z grupy TZDs) w komórkach NIH-3T3 zwiększa efektywność transkrypcji genu *GLUT4* kodującego białko transportera glukozy 4 (glucose transporter 4 – *GLUT4*), które jest odpowiedzialne za wychwyt i transport glukozy do wnętrza adipocytów i miocytów w odpowiedzi na aktywację IR przez insulinę [121]. Stwierdzono upośledzoną funkcję transportową *GLUT4* w obecności wysokiego stężenia FFAs we krwi sugerując, że FFAs mogą bezpośrednio zaburzać funkcjonalność *GLUT4* bądź pośrednio wpływać na komponenty szlaku insulinowego powodując zahamowanie translokacji cząsteczki *GLUT4* z cytoplazmy do błony komórkowej adipocytu [97]. Pomimo obecności niepełnej sekwencji PPRE w miejscu promotorowym genu *GLUT4* zaobserwowano, że troglitazon podwyższała ekspresję tego transportera w modelu zwierzęcym z otyłością i cukrzycą [29]. Przypuszcza się, że w odróżnieniu od innych genów (np. *PEPCK*) zawierających w swoich promotorach sekwencję PPRE, mechanizm regulacji transkrypcji genu *GLUT4* przez PPARy polega na niezależnym od sekwencji DNA represyjnym wiązaniu kompleksu PPARy/RXR do sekwencji promotorowej genu *GLUT4*. Zastosowanie agonisty z grupy TZDs powoduje oddysocjowanie PPARy od promotora *GLUT4* umożliwiając rozpoczęcie transkrypcji genu z udziałem innych czynników jądrowych [4]. Badania przeprowadzone w warunkach zarówno *in vitro* jak i *in vivo* wykazały, że aktywacja PPARy przez TZDs wpływa także na ekspresję cząsteczki sygnałowej CAP związanej

z protoonkogenem c-Cbl (c-Cbl-associated protein), która uczestniczy w translokacji *GLUT4* z cytoplazmy do błony komórkowej adipocytu powodując zwiększony dokomórkowy transport glukozy [67].

Do innych istotnych czynników regulowanych przez PPARy należą białka wchodzące w skład szlaku insulinowego. Badania z wykorzystaniem hodowli komórkowych adipocytów oraz modeli zwierzęcych z otyłością i cukrzycą wykazały, że agonista receptora PPARy z grupy TZDs zwiększał efektywność szlaku sygnałowego insuliny poprzez wzrost aktywności cząsteczek sygnałowych IRS-1, fosforylację reszt tyrozyny IR i reszt seryny kinazy Akt [49]. Smith i wsp. nie zaobserwowali wzrostu ekspresji genów kodujących białka IRS-1, Akt/PKB i *GLUT4* w adipocytach w obecności pioglitazonu, natomiast stwierdzili silną indukcję ekspresji IRS-2 [100]. Mimo pozytywnego wpływu działania TZDs na komponenty szlaku insulinowego, do chwili obecnej nie udało się zidentyfikować sekwencji nukleotydowej PPRE w promotorach ich genów. Dlatego prace nad wyjaśnieniem mechanizmu, przez który agonisci PPARy z grupy TZDs regulują ich aktywność w adipocytach są kontynuowane.

Receptor PPARy uczestniczy także w regulacji gospodarki hormonalnej, która w sposób pośredni wpływa na metabolizm kwasów tłuszczowych i glukozy. Wykazano, że aktywacja PPARy w adipocytach obniża ekspresję genu *HSD11B1* kodującego dehydrogenazę 11 β -hydroksysteroidową typu 1 (11 β -HSD1) – enzymu, który katalizuje redukcję nieaktywnego kortyzonu do aktywnego glikokortykosteroidu jakim jest kortyzol [8]. Stwierdzono, że podwyższona aktywność katalityczna 11 β -HSD1 promuje proces różnicowania adipocytów poprzez wzrost stężenia kortyzolu [107]. Dlatego sugeruje się, że nadekspresja genu *HSD11B1* z jednoczesną hiperkortyzolemią w trzewnej tkance tłuszczowej jest jednym z czynników warunkujących rozwój otyłości i insulinoporności. Ustalono, że glikokortykosteroidy mają istotny wpływ zarówno na lipolizę jak i lipogenezę [30] oraz regulują metabolizm glukozy poprzez bezpośredni wpływ na komponenty szlaku insulinowego [69].

Badania Bergera i wsp. dowiodły, że aktywacja PPARy przez rosiglitazon obniża ekspresję mRNA kodującego 11 β -HSD1 w adipocytach diabetycznych zwierząt, a tym samym zmniejsza stężenie aktywnego kortyzolu w ich osoczu krwi [8]. Jednak Wake i wsp. zakwestionowali istnienie takiej zależności stawiając pod znakiem zapytania zaangażowanie agonistów PPARy i inhibitorów 11 β -HSD1 w gospodarce hormonalnej glikokortykosteroidów w adipocytach [118].

PPARy I ADIPOKINY

TNF α

TNF- α jest plejotropową cytokiną występującą w organizmie zarówno w postaci błonowej jak i rozpuszczalnej (powstałej w wyniku proteolitycznej degradacji postaci błonowej), której przypisuje się znaczącą rolę

w otyłości i związanej z nią insulinooporności. Wykazano wysoki poziom ekspresji genu kodującego TNF- α w tkance tłuszczowej osób otyłych, który pozytywnie korelował z ich współczynnikiem BMI oraz stężeniem insuliny w osoczu krwi [45,57]. Zaobserwowano również, że utrata masy przez osoby otyłe prowadziła do redukcji ekspresji TNF- α w ich adipocytach [57]. Dotychczasowe badania sugerują istnienie kilku mechanizmów łączących TNF- α z insulinoopornością. Pierwszy z nich zakłada udział tej cytokiny w zaburzeniu przekazywania sygnału insulinowego w adipocytach przez hamowanie autofosforylacji kinazy tyrozynowej IR i fosforylacji tyrozyny białka IRS-1 [46]. Drugi wskazuje na inhibitorowe działanie TNF- α w stosunku do ekspresji genu kodującego *GLUT4* w adipocytach, co skutkuje zmniejszonym wychwytem glukozy przez te komórki [101]. Ustalono także, że TNF- α wpływa na ekspresję wielu genów zaangażowanych m.in. w lipolizę i oksydację kwasów tłuszczowych, co prowadzi do podwyższenia stężenia FFAs we krwi i w konsekwencji do rozwoju insulinooporności [87].

W badaniach kilku ostatnich lat podkreśla się zależność między TNF- α a obniżoną ekspresją PPAR γ w adipocytach [88]. Wykazano, że poziom TNF- α w osoczu krwi otyłych pacjentów z T2DM obniżył się znacząco po podaniu troglitazonu prowadząc do wzrostu insulinooporności [53]. Ponadto TZDs skutecznie znosiły hamujący efekt TNF- α na sygnał insuliny w ludzkich adipocytach przez przywrócenie prawidłowej fosforylacji reszt tyrozyny IR i czynnika IRS-1 [79]. TZDs także hamowały regulatorową aktywność transkrypcyjną czynnika NF- κ B indukowanego przez TNF- α , co zapobiegało obniżeniu ekspresji głównych genów uczestniczących w supresji uwalniania FFAs i cyklu komórkowego w adipocytach [88].

IL-6

IL-6, podobnie jak TNF- α , jest cytokiną o działaniu plejotropowym. Stwierdzono pozytywne korelacje między ekspresją IL-6 w adipocytach i jej stężeniem we krwi a otyłością i insulinoopornością [56]. Na poziomie molekularnym ustalono, że cytokina ta hamowała fosforylację białek zaangażowanych w szlak sygnałowy insuliny, tj. IR- β , IRS-1, ERK1/2 i Akt/PKB oraz obniżała ekspresję czynników transkrypcyjnych C/EBP α , PPAR γ oraz genów kodujących *GLUT4* i adiponektynę [24,86]. Badania *in vitro* wykazały, że IL-6 bezpośrednio wpływa na adipocyty stymulując je do swojej ekspresji i sekrecji [62]. W badaniach tych zaobserwowano również, że IL-6 indukowała ekspresję supresora sygnału cytokinowego 3 (suppressor of cytokine signaling-3 – SOCS-3), który przyczyniał się do rozwoju insulinooporności poprzez hamowanie aktywności IR i IRS-1 [62,112]. Ponadto ekspozycja adipocytów na rosiglitazon prowadziła do obniżenia ekspresji zarówno IL-6, jak i SOCS-3 na poziomie mRNA oraz do zahamowania sekrecji IL-6 przez adipocyty [62]. Jednak badania kliniczne z wykorzystaniem TZDs nie potwierdziły pozytywnego działania tych związków na

obniżanie poziomu IL-6 w osoczu krwi pacjentów z insulinoopornością i T2DM [15,38].

Leptyna

Leptyna, kodowana przez gen *ob*, jest czynnikiem regulującym apetyt i pobieranie pokarmu, a jej synteza i sekrecja przez adipocyty jest podwyższona w warunkach nasilonej adipogenezy [17]. Ekspresję genu *ob* regulują m.in. insulina, glukoza, lipidy i glukokortykosteroidy. Dotychczas nie udało się wyjaśnić roli leptyny w regulacji metabolizmu glukozy. Fizjologicznie hormon ten jest bezpośrednio i pośrednio (dzięki aktywacji nerwów współczulnych) zaangażowany w regulację metabolizmu lipidów i kwasów tłuszczowych w adipocytach. Wykazano, że leptyna działając na adipocyty stymulowała lipolizę wewnątrzkomórkowych TGs oraz hamowała ekspresję genów kodujących karboksylazę (acetylo-CoA carboxylase – ACC) i syntazę kwasów tłuszczowych (fatty acid synthase – FAS) – enzymów uczestniczących w biosyntezie kwasów tłuszczowych. Ponadto leptyna powodowała redukcję masy ciała poprzez stymulację procesu utleniania FFAs w miocytach i adipocytach [32]. Wykazano, że osoby otyłe charakteryzowały się podwyższonym stężeniem leptyny w osoczu krwi, a redukcja ich masy ciała prowadziła do znaczącego obniżenia tego hormonu [59]. Z badań Mullera i wsp. na szczurzych adipocytach wynika, że leptyna zaburza procesy metaboliczne zależne od insuliny, w tym dokomórkowy transport glukozy oraz procesy lipogenezy i lipolizy [74]. Z kolei w badaniach *in vivo* z wykorzystaniem zwierzęcego modelu z T2DM wykazano poprawę insulinooporności hepatocytów po zastosowaniu leptyny [111]. Yaspelkis i wsp. potwierdzili, że długotrwałe podawanie leptyny szczurom zwiększa wychwyt i transport glukozy przez miocyty poprawiając odpowiedź tych komórek na insulinę [125].

Na poziomie molekularnym czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za regulację ekspresji genu *ob* jest C/EBP α działający jako transaktywator miejsca proksymalnego promotora genu kodującego białko leptyny [41]. Badania przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem TZDs potwierdziły obniżenie transkrypcji genu kodującego leptynę [19,51]. Wykazano także, że obniżona ekspresja leptyny w odpowiedzi na agonistę TZDs wiąże się z funkcjonalnym antagonizmem między czynnikiem C/EBP α a PPAR γ w obrębie miejsca promotora genu *ob* [44].

Adiponektyna

Ludzka adiponektyna (znana również jako AdipoQ, Acrp30 lub GBP28) jest polipeptydem złożonym z 244 reszt aminokwasowych, który występuje w osoczu krwi w postaci trzech form: trimery (tzw. frakcja niskocząsteczkowa), heksamery (tzw. frakcja średnicząsteczkowa) oraz 12-18 merów (tzw. frakcja wysokocząsteczkowa). Adiponektyna oprócz właściwości przeciwmiażdżycowych i przeciwzapalnych także pozytywnie wpływa na insulinooporność.

Efekt ten jest wywołany specyficznym oddziaływaniem określonej postaci adiponektyny z receptorami błonowymi w poszczególnych narządach, a następnie aktywacją odpowiednich szlaków sygnałowych, tj. p38 MAPK oraz kinazy białkowej zależnej od AMP (AMP protein kinase – AMPK), które prowadzą do regulacji ekspresji genów kodujących enzymy zaangażowane w podwyższenie transportu i oksydacji FFAs, podwyższenie transportu glukozy z układu krążenia do wnętrza komórki oraz inhibicję procesu glukoneogenezy [94]. Dotychczas zidentyfikowano dwie izoformy receptorów adiponektyny zwane AdipoR1 (dominuje w komórkach mięśni szkieletowych) i AdipoR2 (dominuje w hepatocytach) oraz T-kadherynę – występującą głównie w komórkach mięśni gładkich naczyń i komórkach śródbłonna, która wykazuje powinowactwo jedynie do adiponektyny średnio – i wysokocząsteczkowej [94].

Ilość tkanki tłuszczowej jest jednym z czynników determinujących poziom adiponektyny we krwi. Zgodnie z obserwacją, że adiponektyna jest indukowana podczas procesu adipogenezy należałoby oczekiwać jej podwyższonego stężenia u osób otyłych. Jednak badania dowodzą, że w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała osoby otyłe charakteryzują się niższym stężeniem tej adipokiny we krwi, a utrata masy ciała powoduje wzrost stężenia tego hormonu [123]. Paradoks ten nie został dotychczas wyjaśniony. Sugeruje się, że jednym z czynników odpowiedzialnych za obniżone stężenie adiponektyny w otyłości jest TNF- α , którego podwyższone stężenie może hamować aktywność promotora dla adiponektyny, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia ekspresji tej adipokiny w adipocytach [70]. Dodatkowo, znaleziono korelację między podwyższoną ekspresją adiponektyny a obniżoną ekspresją TNF- α i poprawą insulinowrażliwości w tkance tłuszczowej osób szczupłych [55].

Istotną rolę w wytwarzaniu adiponektyny przypisuje się agonistom PPAR γ z grupy TZDs. Eksperymenty przeprowadzone *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich adipocytów oraz *in vivo* w modelu zwierzęcym z otyłością wykazały podwyższoną ekspresję adiponektyny w obecności TZDs w adipocytach, jako konsekwencję aktywacji jej promotora [70]. TZDs znosiły także inhibitorowe działanie TNF- α na ekspresję adiponektyny w hodowlach komórkowych adipocytów [70]. Obydwa efekty wywołane przez TZDs sugerują istnienie dwóch niezależnych mechanizmów działania tych związków na poziomie molekularnym, które są odpowiedzialne za podwyższenie stężenia adiponektyny we krwi [70]. Wykazano również, że stymulacja promotora adiponektyny przez TZDs jest możliwa dzięki obecności motywu PPRE w jego sekwencji [47], co jednocześnie potwierdza istotną rolę PPAR γ w transkrypcyjnej aktywacji genu adiponektyny poprzez sekwencję PPRE w jej promotorze.

Rezystyna

Jest hormonem peptydowym, którego ekspresja jest silnie indukowana podczas różnicowania adipocytów. Znaczenie rezystyny w patogenezie insulinoooporności nie

jest jeszcze dokładnie poznane. Sugeruje się, że jej rola w nabywaniu insulinoooporności przez ludzkie adipocyty może być uwarunkowana przewlekłym stanem zapalnym występującym w tkance tłuszczowej, w którym uczestniczą cytokiny prozapalne TNF- α i IL-6. Wykazano, że obydwie te cytokiny mogą indukować wytwarzanie rezystyny. Co więcej, rezystyna może także stymulować ich wytwarzanie [10,52]. Ustalono, że monocyty i makrofagi biorące udział w procesach zapalnych mają istotny wpływ na poziom ludzkiej rezystyny w układzie krwionośnym [78].

Wczesne badania z wykorzystaniem modelu zwierzęcego z otyłością indukowaną dietą wykazały dużą zależność między wzrostem poziomu rezystyny we krwi a wystąpieniem otyłości [102]. Ponadto stwierdzono, że rosiglitazon hamował ekspresję genu kodującego rezystynę w adipocytach myszy [102]. W modelu zwierzęcym z nadekspresją rezystyny zaobserwowano obniżoną tolerancję na glukozę oraz ogólny spadek wrażliwości na działanie insuliny będący konsekwencją zahamowania ekspresji kinazy AMPK. Stwierdzono także wzrost ekspresji genów kodujących G6P i PEPCK – enzymów glukoneogenicznych predysponujących do rozwoju insulinoooporności hepatocytów [119]. Opisano również badania wykazujące znacznie obniżoną ekspresję rezystyny w adipocytach oraz wzrost jej ekspresji w obecności agonistów PPAR γ , takich jak pochodne TZDs (rosiglitazon i MCC-555) oraz pochodne tyrozyny (GW1929) w modelach zwierzęcych z otyłością i T2DM [66].

PAI-1

Insulinoooporność i otyłość są częstymi przyczynami odkładania się płytki miażdżycowej w naczyniach. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej i zaburzeń układu sercowo-naczyniowego jest wysokie stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu (plazminogen activator inhibitor – PAI-1), które może predysponować również do rozwoju T2DM, zwłaszcza od kiedy zaobserwowano jego podwyższoną sekrecję u osób otyłych [26]. Ekspresja PAI-1 jest regulowana przez czynniki zaangażowane w rozwój insulinoooporności, w tym hormon wzrostu oraz cytokiny prozapalne IL-6 i TNF- α [60]. Badania z zastosowaniem TZDs (troglitazonu i rosiglitazonu) przeprowadzone w dwóch niezależnych ośrodkach potwierdziły obniżenie syntezy i sekrecji PAI-1w ludzkich adipocytach [34,39].

PODSUMOWANIE

Obecnie na świecie obserwuje się gwałtowny wzrost liczby otyłych i zachorowalność na choroby metaboliczne, co wiąże się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi i ekonomicznymi. Dlatego od wielu lat prowadzone są intensywne badania nad poznaniem czynników molekularnych, które w sposób bezpośredni bądź pośredni biorą udział w patogenezie chorób związanych z otyłością. Ich rezultatem była identyfikacja m.in. receptorów PPAR γ , które odgrywają główną rolę

w metabolizmie tkanki tłuszczowej poprzez bezpośrednią modulację genów kodujących białka zaangażowane w proces glukoneogenezy, wychwyty i magazynowanie TGs, lipolizę oraz syntezę adipokina. Receptory PPARy stanowią zatem jeden z czynników, który łączy otyłość i stan zapalny z patogenezą insulinooporności i T2DM. Jednak, mimo bardzo licznych badań, nadal wiele kwestii pozostaje niewyjaśnionych. Dlatego w ciągu najbliższych lat szczególna uwaga badaczy powinna być skupiona na ustaleniu kompleksowych molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za selektywne efekty izoform PPARy w różnych typach komórek w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych. Szczegółowa wiedza na ten temat pozwoli zaprojektować nowe i efektywne ligandy tego receptora jako potencjalne

terapeutyki w leczeniu chorych z zaburzeniami metabolicznymi. Kolejnym zagadnieniem, które wymaga wyjaśnienia ze względu na brak jednoznacznych wyników to zmienność polimorficzna genu *PPARG*. Dotychczas uzyskane wyniki często różnią się między sobą, zwłaszcza w odniesieniu do najczęściej spotykanego polimorfizmu Pro12Ala, co prawdopodobnie jest wynikiem różnic etnicznych badanych populacji oraz czynników wpływających na efekty zmienności polimorficznych. Dokładne poznanie zależności między poszczególnymi mutacjami w genie *PPARG* a otyłością, insulinoopornością i zachorowalnością na T2DM umożliwi wczesną diagnostykę i wprowadzenie postępowania prewencyjnego polegającego na kształtowaniu odpowiedniego trybu życia wśród osób z grupy ryzyka.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abella A., Dubus P., Malumbres M., Rane S.G., Kiyokawa H., Sicard A., Vignon F., Langin D., Barbacid M., Fajas L.: Cdk4 promotes adipogenesis through PPARy activation. *Cell Metab.*, 2005; 2: 239-249
- [2] Agostini M., Schoenmakers E., Mitchell C., Szatmari I., Savage D., Smith A., Rajanayagam O., Semple R., Luan J., Bath L., Zalin A., Labib M., Kumar S., Simpson H., Blom D. i wsp.: Non-DNA binding, dominant-negative, human PPARy mutations cause lipodystrophic insulin resistance. *Cell Metab.*, 2006; 4: 303-311
- [3] Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M., Lindgren C.M., Vohl M.C., Nemesh J., Lane C.D., Schaffner S.F., Bolk A., Brewer C., Tuomi T., Gaudet D., Hudson T.J., Daly M., Groop L., Lander E.S.: The common PPARg Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Gen.*, 2000; 26: 76-80
- [4] Armoni M., Kritiz N., Harel C., Bar-Yoseph F., Chen H., Quon M.J., Karnieli E.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma represses GLUT4 promoter activity in primary adipocytes, and rosiglitazone alleviates this effect. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 30614-30623
- [5] Balakumar P., Rose M., Ganti S.S., Krishan P., Singh M.: PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box? *Pharmacol. Res.*, 2007; 56: 91-98
- [6] Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E., Agostini M., Schwabe J.W., Soos M.A., Maslen G.L., Williams T.D., Lewis H., Schafer A.J., Chatterjee V.K., O'Rahilly S.: Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 1999; 402: 880-883
- [7] Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B.: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.*, 2006; 17: 4-12
- [8] Berger J., Tanen M., Elbrecht A., Hermanowski-Vosatka A., Moller D.E., Wright S.D., Thieringer R.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 12629-12635
- [9] Biela U., Pajak A., Kaczmarczyk-Chałas K., Gluszek J., Tendersa M., Waśkiewicz A., Kurjata P., Wyrzykowski B.: Incidence of overweight and obesity in women and men between the ages of 20-74. Results of the WOBASZ program. *Kardiol. Pol.*, 2005; 63 (Suppl. 4): S632-S635
- [10] Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A.: Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.*, 2005; 174: 5789-5795
- [11] Brown K.K., Henke B.R., Blanchard S.G., Cobb J.E., Mook R., Kaldor I., Kliewer S.A., Lehmann J.M., Lenhard J.M., Harrington W.W., Novak P.J., Faison W., Binz J.G., Hashim M.A., Oliver W.O. i wsp.: A novel N-aryl tyrosine activator of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma reverses the diabetic phenotype of the Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes*, 1999; 48: 1415-1424
- [12] Buse J.B., Rubin C.J., Frederich R., Viraswami-Appanna K., Lin K.C., Montoro R., Shockey G., Davidson J.A.: Muraglitazar, a dual (α/γ) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin. Ther.*, 2005; 27: 1181-1195
- [13] Chawla A., Schwarz E.J., Dimaculangan D.D., Lazar M.A.: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology*, 1994; 135: 798-800
- [14] Cheatham W.W.: Peroxisome proliferator-activated receptor translational research and clinical experience. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: S262-S266
- [15] Chu J.W., Abbasi F., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M., Tsao P.S.: Effect of rosiglitazone treatment on circulating vascular and inflammatory markers in insulin-resistant subjects. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2005; 2: 37-41
- [16] Costa V., Casamassimi A., Esposito K., Villani A., Capone M., Iannella R., Schisano B., Ciotola M., Di Palo C., Corrado F.C., Santangelo F., Giugliano D., Ciccodicola A.: Characterization of a novel polymorphism in PPARG regulatory region associated with type 2 diabetes and diabetic retinopathy in Italy. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2009; 2009: 126917
- [17] Couillard C., Mauriege P., Imbeault P., Prud'homme D., Nadeau A., Tremblay A., Bouchard C., Despres J.P.: Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *Int. J. Obes.*, 2000; 24: 782-788
- [18] Dalen K.T., Schoonjans K., Ulven S.M., Weedon-Fekjaer M.S., Bentzen T.G., Koutnikova H., Auwerx J., Nebb H.I.: Adipose tissue expression of the lipid droplet-associating proteins S3-12 and perilipin is controlled by peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Diabetes*, 2004; 53: 1243-1252
- [19] De Vos P., Lefebvre A.M., Miller S.G., Guerre-Millo M., Wong K., Saladin R., Hamann L.G., Staels B., Briggs M.R., Auwerx J.: Thiazolidinediones repress obesity gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Clin. Invest.*, 1996; 98: 1004-1009
- [20] Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M., Pihlajamäki J., Mykkanen L., Kuusisto J., Laakso M., Fujimoto W., Auwerx J.: A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat. Genet.*, 1998; 20: 284-287

- [21] Doney A.S., Fischer B., Cecil J.E., Boylan K., McGuigan F.E., Ralston S.H., Morris A.D., Palmer C.N.: Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPAR γ and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2004; 47: 555-558
- [22] Ek J., Andersen G., Urhammer S.A., Hansen L., Carstensen B., Borch-Johnsen K., Drivsholm T., Berglund L., Hansen T., Lithell H., Pedersen O.: Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-g2 (PPAR-g2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant Caucasians. *Diabetologia*, 2001; 44: 1170-1176
- [23] Fajas L., Auboeuf D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A. M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J. C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M. R., Staels B., Vidal H., Auwerx J.: The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR-gamma gene. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 18779-18789
- [24] Fasshauer M., Kralisch S., Klier M., Lossner U., Bluher M., Klein J., Paschke R.: Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 301: 1045-1050
- [25] Feige J.N., Gelman L., Michalik L., Desvergne B., Wahli W.: From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog. Lipid Res.*, 2006; 45: 120-159
- [26] Festa A., D'Agostino R.Jr., Tracy R.P., Haffner S.M.: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 2002; 51: 1131-1137
- [27] Fiévet C., Fruchart J.C., Staels B.: PPAR α and PPAR γ dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2006; 6: 606-614
- [28] Frohnert B.I., Hui T.Y., Bernlohr D.A.: Identification of a functional peroxisome proliferator-responsive element in the murine fatty acid transport protein gene. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 3970-3977
- [29] Furuta M., Yano Y., Gabazza E.C., Araki-Sasaki R., Tanaka T., Katsuki A., Hori Y., Nakatani K., Sumida Y., Adachi Y.: Troglitazone improves GLUT4 expression in adipose tissue in an animal model of obese type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2002; 56: 159-171
- [30] Gathercole L.L., Morgan S.A., Bujalska I.J., Hauton D., Stewart P.M., Tomlinson J.W.: Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One*, 2011; 6: e26223
- [31] Ge K., Guermah M., Yuan C.X., Ito M., Wallberg A.E., Spiegelman B.M., Roeder R.G.: Transcription coactivator TRAP220 is required for PPAR gamma 2-stimulated adipogenesis. *Nature*, 2002; 417: 563-567
- [32] Gogga P., Karbowska J., Meissner W., Kochan Z.: Role of leptin in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 255-262
- [33] Gonzalez I.C., Lamar J., Iradier F., Xu Y., Winneroski L.L., York J., Yumibe N., Zink R., Montrose-Rafizadeh C., Etgen G.J., Broderick C.L., Oldham B.A., Mantlo N.: Design and synthesis of a novel class of dual PPARgamma/delta agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007; 17: 1052-1055
- [34] Gottschling-Zeller H., Röhrig K., Hauner H.: Troglitazone reduces plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in cultured human adipocytes. *Diabetologia*, 2000; 43: 377-383
- [35] Gouda H.N., Sagoo G.S., Harding A.H., Yates J., Sandhu M.S., Higgins J.P.: The association between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.*, 2010; 171: 645-655
- [36] Guan H.P., Ishizuka T., Chui P.C., Lehrke M., Lazar M.A.: Corepressors selectively control the transcriptional activity of PPAR γ in adipocytes. *Genes Dev.*, 2005; 19: 453-461
- [37] Guan H.P., Li Y., Jensen M.V., Newgard C.B., Stepan C.M., Lazar M.A.: A futile metabolic cycle activated in adipocytes by antidiabetic agents. *Nat. Med.*, 2002; 8: 1122-1128
- [38] Haffner S.M., Greenberg A.S., Weston W.M., Chen H., Williams K., Freed M.I.: Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2002; 106: 679-684
- [39] Harte A.L., McTernan P.G., McTernan C.L., Smith S.A., Barnett A.H., Kumar S.: Rosiglitazone inhibits the insulin-mediated increase in PAI-1 secretion in human abdominal subcutaneous adipocytes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2003; 5: 302-310
- [40] Haseeb A., Iliyas M., Chakrabarti S., Farooqui A.A., Naik S.R., Ghosh S., Suragani M., Ehtesham N.Z.: Single-nucleotide polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor γ and their association with plasma levels of resistin and the metabolic syndrome in a South Indian population. *J. Biosci.*, 2009; 34: 405-414
- [41] He Y., Chen H., Quon M.J., Reitman M.: The mouse obese gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein α . *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 28887-28891
- [42] Heinlein C.A., Ting H.J., Yeh S., Chang C.: Identification of ARA70 as a ligand-enhanced coactivator for the peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 16147-16152
- [43] Higgins L.S., Depaoli A.M.: Selective peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) modulation as a strategy for safer therapeutic PPAR γ activation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: S267-S272
- [44] Hollenberg A.N., Susulic V.S., Madura J.P., Zhang B., Moller D.E., Tontonoz P., Sarraf P., Spiegelman B.M., Lowell B.B.: Functional antagonism between CCAAT/Enhancer binding protein- α and peroxisome proliferator-activated receptor- γ on the leptin promoter. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 5283-5290
- [45] Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M.: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95: 2409-2415
- [46] Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M.: Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 4854-4858
- [47] Iwaki M., Matsuda M., Maeda N., Funahashi T., Matsuzawa Y., Makishima M., Shimomura I.: Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003; 52: 1655-1663
- [48] James W.P.: The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J. Intern. Med.*, 2008; 263: 336-352
- [49] Jiang G., Dallas-Yang Q., Li Z., Szalkowski D., Liu F., Shen X., Wu M., Zhou G., Doebber T., Berger J., Moller D.E., Zhang B.B.: Potentiation of insulin signaling in tissues of Zucker obese rats after acute and long-term treatment with PPARgamma agonists. *Diabetes*, 2002; 51: 2412-2419
- [50] Kahn B.B., Flier J.S.: Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 473-481
- [51] Kallen C.B., Lazar M.A.: Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 5793-5796
- [52] 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
- [53] Katsuki A., Sumida Y., Murata K., Furuta M., Araki-Sasaki R., Tsuchihashi K., Hori Y., Yano Y., Gabazza E.C., Adachi Y.: Troglitazone reduces plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2000; 2: 189-191
- [54] Kendall D.M., Rubin C.J., Mohideen P., Ledesma J.M., Belder R., Gross J., Norwood P., O'Mahony M., Sall K., Sloan G., Roberts A., Fie-

- dorek F.T., DeFronzo R.A.: Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: A double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1016-1023
- [55] Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G.: Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*, 2003; 52: 1779-1785
- [56] Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G.: Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: E745-E751
- [57] Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M., Bosch R.J., Deem R., Simso R.B.: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95: 2111-2119
- [58] Kliewer S.A., Lenhard J.M., Willson T.M., Patel I., Morris D.C., Lehmann J.M.: A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 1995; 83: 813-819
- [59] Klimcakova E., Kovacikova M., Stich V., Langin D.: Adipokines and dietary interventions in human obesity. *Obes. Rev.*, 2010; 11: 446-456
- [60] Kralisch S., Klein J., Lossner U., Blüher M., Paschke R., Stumvoll M., Fasshauer M.: Plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion are stimulated by growth hormone and interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2006; 253: 56-62
- [61] Kubota N., Terauchi Y., Kubota T., Kumagai H., Itoh S., Satoh H., Yano W., Ogata H., Tokuyama K., Takamoto I., Mineyama T., Ishikawa M., Moroi M., Sugi K., Yamauchi T., Ueki K., Tobe K., Noda T., Nagai R., Kadowaki T.: Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 8748-8755
- [62] Lagathu C., Bastard J.P., Auclair M., Maachi M., Capeau J., Caron M.: Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 311: 372-379
- [63] Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J.C., Staels B.: Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 571-580
- [64] Lehrke M., Lazar M.A.: The many faces of PPAR γ . *Cell*, 2005; 123: 993-999
- [65] Li A.C., Brown K.K., Silvestre M.J., Willson T.M., Palinski W., Glass C.K.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 523-531
- [66] 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
- [67] Liu J., DeYoung S.M., Hwang J.B., O'Leary E.E., Saltiel A.R.: The roles of Cbl-b and c-Cbl in insulin-stimulated glucose transport. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 36754-36762
- [68] Luan J., Browne P.O., Harding A.H., Halsall D.J., O'Rahilly S., Chatterjee V.K., Wareham N.J.: Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes*, 2001; 50: 686-689
- [69] Lundgren M., Burén J., Ruge T., Myrén T., Eriksson J.W.: Glucocorticoids down-regulate glucose uptake capacity and insulin-signaling proteins in omental but not subcutaneous human adipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2989-2997
- [70] Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y.: PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001; 50: 2094-2099
- [71] Martin G., Schoonjans K., Lefebvre A.M., Staels B., Auwerx J.: Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPARalpha and PPARgamma activators. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 28210-28217
- [72] Masud S., Ye S.: Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J. Med. Genet.*, 2003; 40: 773-780
- [73] Mukherjee R., Davies P.J., Crombie D.L., Bischoff E.D., Cesario R.M., Jow L., Hamann L.G., Boehm M.F., Mondon C.E., Nadzan A.M., Paterniti J.R. Jr, Heyman R.A.: Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid X receptor agonists. *Nature*, 1997; 386: 407-410
- [74] Müller G., Ertl J., Gerl M., Preibisch G.: Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 10585-10593
- [75] Murakami K., Tobe K., Ide T., Mochizuki T., Ohashi M., Akanuma Y., Yazaki Y., Kadowaki T.: A novel insulin sensitizer acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) and PPAR-gamma: effect of PPAR-alpha activation on abnormal lipid metabolism in liver of Zucker fatty rats. *Diabetes*, 1998; 47: 1841-1847
- [76] Nissen S.E., Wolski K., Topol E.J.: Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2005; 294: 2581-2586
- [77] Okuno A., Tamemoto H., Tobe K., Ueki K., Mori Y., Iwamoto K., Umesono K., Akanuma Y., Fujiwara T., Horikoshi H., Yazaki Y., Kadowaki T.: Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 1354-1361
- [78] 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
- [79] Peraldi P., Xu M., Spiegelman B.M.: Thiazolidinediones block tumor necrosis factor- α -induced inhibition of insulin signaling. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 1863-1869
- [80] Renaud J.P., Moras D.: Structural studies on nuclear receptors. *Cell Mol. Life Sci.*, 2000; 57: 1748-1769
- [81] Report of a WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of Noncommunicable Diseases. World Health Organization. Geneva 3-5 June 1997. WHO/NUT/NCD 1998
- [82] Rhee E.J., Oh K.W., Lee W.Y., Kim S.Y., Oh E.S., Baek K.H., Kang M.J., Kim S.W.: Effects of two common polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene on metabolic syndrome. *Arch. Med. Res.*, 2006; 37: 86-94
- [83] Ristow M., Müller-Wieland D., Pfeiffer A., Krone W., Kahn C.R.: Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 953-959
- [84] Rosen E.D., Sarraf P., Troy A.E., Bradwin G., Moore K., Milstone D.S., Spiegelman B.M., Mortensen R.M.: PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol. Cell*, 1999; 4: 611-617
- [85] Rosen E.D., Walkey C.J., Puigserver P., Spiegelman B.M.: Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev.*, 2000; 14: 1293-1307
- [86] Rotter V., Nagaev I., Smith U.: Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 45777-45784
- [87] Ruan H., Hacohen N., Golub T.R., Van Parijs L., Lodish H.F.: Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and acti-

vates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor- κ B activation by TNF- α is obligatory. *Diabetes*, 2002; 51: 1319-1336

[88] Ruan H., Pownall H.J., Lodish H.F.: Troglitazone antagonizes tumor necrosis factor- α -induced reprogramming of adipocyte gene expression by inhibiting the transcriptional regulatory functions of NF- κ B. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 28181-28192

[89] Saad M.F., Greco S., Osei K., Lewin A.J., Edwards C., Nunez M., Reinhardt R.R.: Ragaglitazar Dose-Ranging Study Group. Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1324-1329

[90] Salvadó L., Serrano-Marco L., Barroso E., Palomer X., Vázquez-Carrera M.: Targeting PPAR β / δ for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert. Opin. Ther. Targets*, 2012; 16: 209-223

[91] Sanghera D.K., Demirci F.Y., Been L., Ortega L., Ralhan S., Wandler G.S., Mehra N.K., Singh J., Aston C.E., Mulvihill J.J., Kamboh I.M.: PPAR γ and ADIPOQ gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor. *Metabolism*, 2010; 59: 492-501

[92] Schoonjans K., Peinado-Onsurbe J., Lefebvre A.M., Heyman R.A., Briggs M., Deeb S., Staels B., Auwerx J.: PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J.*, 1996; 15: 5336-5348

[93] Shao D., Rangwala S.M., Bailey S.T., Krakow S.L., Reginato M.J., Lazar M.A.: Interdomain communication regulating ligand binding by PPAR- γ . *Nature*, 1998; 396: 377-380

[94] Shehzad A., Iqbal W., Shehzad O., Lee Y.S.: Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones*, 2012; 11: 8-20

[95] Shi H., Yu X., Li Q., Ye X., Gao Y., Ma J., Cheng J., Lu Y., Du W., Du J., Ye Q., Zhao X., Zhou L.: Association between PPAR- γ and RXR- α gene polymorphism and metabolic syndrome risk: a case-control study of a Chinese Han population. *Arch. Med. Res.*, 2012; 43: 233-242

[96] Shibata T., Takeuchi S., Yokota S., Kakimoto K., Yonemori F., Wakitani K.: Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ agonist, JTT-501, on diabetic complications in Zucker diabetic fatty rats. *Br. J. Pharmacol.*, 2000; 130: 495-504

[97] Shulman G.I.: Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 171-176

[98] Simón I., Vendrell J., Gutiérrez C., Fernández-Real J.M., Vendrell I., Gallart L., Fontova R., Richart C.: Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is associated with increased leptin levels in women with type-2 diabetes mellitus. *Horm. Res.*, 2002; 58: 143-149

[99] Singh Ahuja H., Liu S., Crombie D.L., Boehm M., Leibowitz M.D., Heyman R.A., Depre C., Nagy L., Tontonoz P., Davies P.J.: Differential effects of rexinoids and thiazolidinediones on metabolic gene expression in diabetic rodents. *Mol. Pharmacol.*, 2001; 59: 765-773

[100] Smith U., Gogg S., Johansson A., Olausson T., Rotter V., Svalstedt B.: Thiazolidinediones (PPAR γ agonists) but not PPAR α agonists increase IRS-2 gene expression in 3T3-L1 and human adipocytes. *FASEB J.*, 2001; 15: 215-220

[101] Stephens J.M., Pekala P.H.: Transcriptional repression of the C/EBP- α and GLUT4 genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . Regulation is coordinate and independent of protein synthesis. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 13580-13584

[102] Stepan 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

[103] Tack C.J., Smits P.: Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. *Neth. J. Med.*, 2006; 64: 166-174

[104] Tai E.S., Corella D., Deurenberg-Yap M., Adiconis X., Chew S.K., Tan C.E., Ordovas J.M.: Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR γ gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J. Lipid Res.*, 2004; 45: 674-685

[105] Takata N., Awata T., Inukai K., Watanabe M., Ohkubo T., Kurihara S., Inaba M., Katayama S.: Pro12Ala substitution in peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 is associated with low adiponectin concentrations in young Japanese men. *Metabolism*, 2004; 53: 1548-1551

[106] Teboul L., Febbraio M., Gaillard D., Amri E.Z., Silverstein R., Grimaldi P.A.: Structural and functional characterization of the mouse fatty acid translocase promoter: activation during adipose differentiation. *Biochem. J.*, 2001; 360: 305-312

[107] Tomlinson J.W., Walker E.A., Bujalska I.J., Draper N., Lavery G.G., Cooper M.S., Hewison M., Stewart P.M.: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr. Rev.*, 2004; 25: 831-866

[108] Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B.M.: Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 1994; 79: 1147-1156

[109] Tontonoz P., Nagy L., Alvarez J.G., Thomazy V.A., Evans R.M.: PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998; 93: 241-252

[110] Tordjman J., Chauvet G., Quette J., Beale E.G., Forest C., Antoine B.: Thiazolidinediones block fatty acid release by inducing glyceroneogenesis in fat cells. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 18785-18790

[111] Toyoshima Y., Gavrilova O., Yakar S., Jou W., Pack S., Asghar Z., Wheeler M.B., LeRoith D.: Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *Endocrinology*, 2005; 146: 4024-4035

[112] Ueki K., Kondo T., Kahn C.R.: Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol. Cell. Biol.*, 2004; 24: 5434-5446

[113] Valve R., Sivenius K., Miettinen R., Pihlajamäki J., Rissanen A., Deeb S.S., Auwerx J., Uusitupa M., Laakso M.: Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene are associated with severe overweight among obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 3708-3712

[114] van Wijk J.P., de Koning E.J., Martens E.P., Rabelink T.J.: Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 1744-1749

[115] Vidal-Puig A.J., Considine R.V., Jimenez-Liñan M., Werman A., Pories W.J., Caro J.F., Flier J.S.: Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 2416-2422

[116] Vigouroux C., Fajas L., Khallouf E., Meier M., Gyapay G., Lascols O., Auwerx J., Weissenbach J., Capeau J., Magre J.: Human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2: genetic mapping, identification of a variant in the coding sequence, and exclusion as the gene responsible for lipotrophic diabetes. *Diabetes*, 1998; 47: 490-492

[117] Wahli W.: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss. Med. Wkly.*, 2002; 132: 83-91

[118] Wake D.J., Stimson R.H., Tan G.D., Homer N.Z., Andrew R., Karpe F., Walker B.R.: Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ agonists on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in subcutaneous adipose tissue in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 1848-1856

[119] Way J.M., Görgün C.Z., Tong Q., Uysal K.T., Brown K.K., Harrington W.W., Oliver W.R. Jr, Willson T.M., Kliewer S.A., Hotamisligil G.S.: Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesi-

ty and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 25651-25653

[120] Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1111-1119

[121] Wu Z., Xie Y., Morrison R.F., Bucher N.L., Farmer S.R.: PPAR γ induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBP α during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 22-32

[122] Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G., Plunket K.D., Moore L.B., Collins J.L., Oplinger J.A., Kliewer S.A., Gampe R.T. Jr, McKee D.D., Moore J.T., Willson T.M.: Structural determinants of ligand binding selectivity between the peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 13919-13924

[123] Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C.L., Chen C.L., Tai T.Y., Chuang L.M.: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 3815-3819

[124] Yao-Borengasser A., Rassouli N., Varma V., Bodles A.M., Rasouli N., Unal R., Phanavanh B., Ranganathan G., McGehee R.E. Jr, Kern P.A.: Stearoyl-coenzyme A desaturase1 gene expression increases after pioglitazone treatment and is associated with peroxisomal proliferator-activated receptor- γ responsiveness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 4431-4439

[125] Yaspelkis B.B., Ansari L., Ramey E.L., Holland G.J., Loy S.F.: Chronic leptin administration increases insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake and transport. *Metabolism*, 1999; 48: 671-676

[126] Yen C.J., Beamer B.A., Negri C., Silver K., Brown K.A., Yarnall D.P., Burns D.K., Roth J., Shuldiner A.R.: Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997; 241: 270-274

[127] Yessoufou A., Wahli W.: Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss. Med. Wkly.*, 2010; 140: w13071

[128] Zhang F., Lavan B.E., Gregoire F.M.: Selective modulators of PPAR- γ activity: molecular aspects related to obesity and side-effects. *PPAR Res.*, 2007; 2007: 32696

[129] Zhu Y., Qi C., Jain S., Rao M.S., Reddy J.K.: Isolation and characterization of PBP, a protein that interacts with peroxisome proliferator-activated receptor. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 25500-25506

[130] Zieleniak A., Wójcik M., Woźniak L.A.: Structure and physiological functions of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2008; 56: 331-345

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.