

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Vztah dysbalancie lipidov a chronického zápalu sprostredkovaný PPAR

The relationship of lipid imbalance and chronic inflammation mediated by PPAR

Tomáš Čavojský • František Bilka • Ingrid Pauliková

Došlo 19. listopadu 2015 / Přijato 1. února 2016

Súhrn

Obezita je závažné metabolické ochorenie, ktoré ohrozuje pacienta zvýšeným výskytom metabolických, kardiovaskulárnych, nádorových^{1–3)} ako aj ďalších pridružených, zvlášť autoimunitných ochorení, čím sa výrazne zvyšuje morbidita i mortalita pacientov a znižuje sa kvalita života⁴⁾.

Nerovnováha medzi lipolýzou a lipogéznou vyúsťuje do mnohých súvisiacich metabolických porúch na rôznych regulačných úrovniach transkripcie, translácie a/alebo aktivity enzýmov. Jednou z intenzívne študovaných oblastí v rámci regulácie lipogézy, ktorú často sprevádza zápal, je receptor aktivovaný peroxizómovým proliferátorom (PPAR), konkrétne jeho izomér PPAR- γ . PPAR- γ je ligandom aktivovaný transkripčný faktor patriaci do rodiny jadrových receptorov. Je prednostne prítomný v diferencovaných makrofágoch a v tukovom tkanive^{5, 6)}, kde má dôležitú funkciu v diferenciácii adipocytov a riadenia zápalového procesu v zmysle inhibície expresie génov prozápalových cytokínov. Inhibícia PPAR- γ zápalovými cytokínmi ako napr. TNF- α môže predstavovať molekulový mechanizmus lipidových porúch, a tým prispievať k patogenéze rôznych ochorení, ako sú napr. zápal, inzulínová rezistencia alebo ateroskleróza, kde spoločnou črtou sú poruchy v metabolizme lipidov. Pôsobenie špecifických agonistov PPAR- γ mení uvoľňovanie signálnych molekúl z tukového tkaniva, čo má ďalekosiahle metabolické následky na iné tkanivá. Zohráva tak významnú úlohu pri inhibícii zápalu a rozvoja inzulínovej rezistencie.

Kľúčové slová: obezita • zápal • PPAR- γ • cytokíny

Summary

Obesity is a serious metabolic disease that threatens patients with increasing incidence of the metabolic, cardiovascular, cancer^{1–3)} and other associated, especially autoimmune diseases. It increases significantly the morbidity and mortality of patients and reduces quality of their life.

The imbalance between lipolysis and lipogenesis results in a number of metabolic related disorders at the different regulatory levels of transcription, translation, and/or activity of enzymes. One of the extensively studied areas in regulating lipogenesis, often accompanied by inflammation, is a peroxisome proliferator activated receptors (PPARs), especially its isomer PPAR- γ . PPAR- γ is a ligand-activated transcription factor belonging to the family of nuclear receptors. It is mostly presented in differentiated macrophages and adipose tissue^{5, 6)}. It has an important function of adipocyte differentiation and inflammation management in terms of gene expression inhibition of pro-inflammatory cytokines. PPAR- γ inhibition of inflammatory cytokines such as TNF- α may present the molecular mechanism of lipid disorders, thus contributing to the pathogenesis of various diseases, e.g. inflammation, insulin resistance and atherosclerosis, for which the lipid metabolism disorders are a common feature. Under the action of specific agonists, PPAR- γ alter the release of signal molecules from adipose tissue, which has far-reaching metabolic consequences in other tissues. It plays an important role in the inhibition of inflammation and the development of insulin resistance.

Key words: obesity • inflammation • PPAR- γ • cytokines

Úvod – aspekty obezity

Obezita sa v posledných desaťročiach stáva vážnym medicínskym, psychologickým, sociálnym a ekonomic-

kým problémem. Výskyt morbidnej obezity má vzostupnú tendenciu a postihuje takmer všetky sociálno-ekonomické skupiny obyvateľstva a svojimi komplikáciami, predovšetkým metabolickými a kardiovaskulárnymi, ohrozuje životy aj mladých ľudí. Obezita dosiahla epidemické rozmery po celom svete a je veľkým problémom verejného zdravia⁷⁾. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vyhlásila obezitu pre jej ďalekosiahle zdravotné a celospoločenské dôsledky za celosvetovú epidémiu a boj s ňou považuje za jednu z hlavných priorít⁸⁾.

Obezita je chronické ochorenie charakterizované nadmerným zvýšením zásob telesného tuku. Je to priamy dôsledok nerovnováhy medzi energetickým príjmom a výdajom. Nadbytok energie je primárne ukladaný v tukovom tkanive vo forme triacylglycerolov. Aj keď sú tukové bunky špecificky prispôbené na ukladanie energie, morfológické zmeny spojené s rastom tukového tkaniva nie sú pre organizmus bez následkov⁹⁾. Obezita vyvoláva štrukturálne a metabolické zmeny aj v iných orgánoch, predovšetkým v pečeni a kostrových svaloch. Ukladanie tukov v pečeni je považované za hlavný rizikový faktor pre rozvoj steatózy pečene. Výskyt nealkoholickej tukovej choroby pečene (NAFLDs) a obezity je preto úzko prepojený. Odhaduje sa, že asi 75 % obéznych jedincov má NAFLD, zatiaľ čo 20 % nealkoholickej steatohepatitídy (NASH), definovanej ako tukové ochorenie pečene so zápalom, predstavujúcu prognosticky najzávažnejšiu formu nealkoholickej tukovej choroby pečene¹⁰⁾. NAFLD súvisí so širokým spektrom klinickopatologických stavov, ktoré sa postupne rozvíjajú od jednoduchej steatózy cez NASH až do štádia cirhózy pečene s jej komplikáciami a zlyhaním.

Nadbytok akumulácie tuku v tukovom tkanive, pečeni a ďalších orgánoch predurčuje rozvoj metabolických zmien, ktoré zvyšujú celkové riziko morbidity vrátane metabolického syndrómu. Metabolický syndróm (syndróm X, syndróm inzulínovej rezistencie) zahŕňa metabolické abnormality, ktoré sú okrem obezity sprevádzané aj hypertenziou a poruchami glukózovej tolerancie, na základe inzulínovej rezistencie, čo vedie k hyperinzulinémii a dyslipidémii, protrombotickým a prozápalovým stavom^{11, 12)}. Často je spojený aj s vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení.

Tukové tkanivo je komplexný a vysoko aktívny metabolický orgán^{13, 14)}. Je známe expresiou a vylučovaním bioaktívnych peptidov, známych ako adipokíny, ktoré pôsobia na miestnej (autokrínnej/parakrínnej) a systémovej (endokrínnej) úrovni. Okrem eferentných signálov, tukové tkanivo exprimuje mnoho receptorov, ktoré umožňujú reagovať na aferentné signály hormonálneho systému ako aj centrálného nervového systému (CNS). Tukové tkanivo predstavuje pre ľudský organizmus dôležitú a pohotovostnú energetickú zásobu lipidov a zároveň dôležitý dynamický metabolický orgán, ktorý komunikuje s ďalšími kľúčovými tkanivami v organizme, zvlášť s pečeňou, kostrovými svalmi a CNS¹⁵⁾. Podiela sa na koordinácii rôznych biologických procesov vrátane energetického metabolizmu, neuroendokrinných a imunitných funkcií.

Okrem adipocytov sa v tukovom tkanive nachádza aj spojovací tkanivový matrix, nervové tkanivo, stromovaskulárne bunky a bunky imunitného systému¹⁶⁾. Aj keď

adipocyty exprimujú a vylučujú endokrinné hormóny, ako leptín a adiponektín, tiež sú tu exprimované a vylúčovované mnohé proteíny nepochádzajúce priamo z adipocytov tukového tkaniva¹⁷⁾. Napriek tomu tvoria tieto zložky integrovaný celok, čím tukové tkanivo možno považovať za skutočný endokrinný orgán¹⁶⁾.

Odpoveď na otázku, prečo ukladanie nadbytku triacylglycerolov v tukovom tkanive nie je bez následkov, nie je úplne jasná. Tukové tkanivo kontroluje tok mastných kyselín a zabezpečuje rovnováhu medzi uvoľnenými neesterifikovanými mastnými kyselinami a cirkulujúcimi triacylglycerolmi. Táto schopnosť umožňuje tukovému tkanivu chrániť ďalšie tkanivá pred nadbytkom mastných kyselín.

Adipogenéza je proces, pri ktorom sa prekurzorové bunky (preadipocyty) diferencujú na zrelé adipocyty. Diferenciácia adipocytov je veľmi komplikovaný proces zahŕňajúci okrem morfológických zmien najmä akumuláciu tukov, získanie inzulínovej senzitivity a adipokínovej expresie. Preadipocyty zapájané do línie adipocytov sú nerozoznateľné od fibroblastov a môžu mať fagocytovú aktivitu podobne ako makrofágové bunky vplyvom vhodnej stimulácie^{18–20)}. Schopnosť fagocytovať je u preadipocytov možná aj bez vonkajších stimulov, kým sa neukončí ich proliferácia²¹⁾. Samotné adipocyty sú schopné exprimovať markery makrofágov a naopak, makrofágy môžu distribuovať a uskladňovať tuky²²⁾. S adipocytmi majú spoločnú expresiu niektorých dôležitých génov a transkripčné faktory PPAR- γ . Keď sú aktivované, oba typy buniek sú schopné exprimovať interleukín 6 (IL-6) a faktor nekrotizujúci tumor alfa (TNF- α).

Lipidové molekuly, alebo ich menšie fragmenty ovplyvňujú aj mnohé regulačné mechanizmy zápalovej reakcie. Vzhľadom na fakt, že PPAR sú špecifické receptory schopné detegovať signálne molekuly odvodené od mastných kyselín a sú kľúčovými receptormi pre lipidmi sprostredkovanú zápalovú signalizáciu, zapájajú sa tým do regulácie zápalu a energetickej homeostázy. Predstavujú tak dôležité regulačné receptory v rámci obezity, obezitou indukovaného zápalu a metabolického syndrómu. Práve tieto kľúčové úlohy sa stali stimulom pre ďalšie intenzívne molekulárne štúdie PPAR receptorov.

PPAR a dysbalancia lipidov

PPAR sú jadrové receptory, ktoré fungujú ako transkripčné faktory regulujúce expresiu génov²³⁾. PPAR hrajú zásadnú úlohu v regulácii bunkovej diferenciácie, v metabolizme (sacharidov, lipidov, proteínov) a vzniku nádorov^{24–26)}. Doteraz boli identifikované tri izoformy kódované samostatnými génmi: PPAR- α , PPAR- γ a PPAR- δ (tiež známa ako PPAR- β). Všetky typy PPAR hrajú významnú úlohu v energetickom metabolizme. Funkcia jednotlivých subtypov PPAR sa líši v spektre ich aktivity a závisí od tkanivovej distribúcie.

PPAR- α sa nachádza predovšetkým v pečeni, v menšej miere v svaloch, srdci a kostiach. K pomerne vysokej expresii dochádza aj v cievnych a imunitných bunkách, ako sú monocyty/makrofágy, endotelialných bunkách a bunkách hladkého svalstva^{27, 28)}. V pečeni hrá kľúčovú úlohu v metabolizme mastných kyselín zvýšením

mitochondriálnej a peroxizómovej β -oxidácie, čím poskytuje energiu pre periférne tkanivá. Deje sa tak cez zvýšenie exprese FABP (fatty acid binding protein), apolipoproteínov AI a AII, karnitínacyltransferázy I a enzýmov β -oxidácie samotnej. Významnú úlohu má aj v oxidačných / antioxidačných dráhach^{29, 30}.

PPAR- β/δ sa vyskytuje v kostrovom svalce, tukových bunkách, makrofágoch, pľúcach, mozgu a v koži. Podporuje metabolizmus mastných kyselín a potláča makrofágmí sprostredkovaný zápal³¹. PPAR- β/δ znižuje expresiu zápalových mediátorov a adhézných molekúl, čo prispieva k zoslabeniu aterosogenézy³².

PPAR- γ je aktivovaný v štádiu dostatku živín. Pri zvýšenej ponuke mastných kyselín stimuluje v bunkách tukového tkaniva syntézu triacylglycerolov cez zvýšenú expresiu FABP, lipoproteínovej lipázy, translokázy mastných kyselín, acyl-CoA-syntetázy a tiež GLUT-4. Expresiu leptínu naopak znižuje³³. Reguluje diferenciáciu adipocytov, ukladanie tukov, metabolizmus glukózy a je cieľom antidiabetickej liečby tiazolidíndiónmi³⁴. Tiazolidíndiónová liečba je dlhodobo používaná, aj napriek rizikám (edém³⁵, rakovina³⁶, zvýšené riziko fraktúry kostí³⁷) vzniknutých niektorými zástupcami (rosiglitazón, pioglitazón). Rozlišujeme štyri izoformy:

- γ 1 – nachádzajúca sa v srdci, svalce, obličke, pankrease a v slezine
- γ 2 sa nachádza v tukovom tkanive
- γ 3 v makrofágoch, čreve a bielom tukovom tkanive
- γ 4 v endoteliálnych bunkách³⁸

Aj keď sa izoformy PPAR- γ nachádzajú vo viacerých orgánoch, významnú úlohu zohrávajú práve v tukovom tkanive. Je známe, že aj niektoré lipidové metabolity majú schopnosť aktivovať PPAR- γ , ale ich špecifický význam ako endogénnych ligandov ostáva zatiaľ neobjasnený³⁹. Najnovšie vedecké poznatky poukazujú na skutočnosť, že mnohé patologické procesy súvisia s poruchami metabolizmu lipidov prostredníctvom PPAR- γ , čo vyústilo do zintenzívnenia štúdia vlastností a regulačných schopností PPAR- γ so zameraním na terapeutickú oblasť. PPAR- γ je spájaný s indukčným efektom v expresii a sekrécii celej rady adipokínov zahŕňajúcich adiponektín, rezistín, leptín, IL-6, TNF- α , PAI-1, MCP-1 a angiotenzinogén s rôznymi funkciami^{40–43}.

Medzi endogénne ligandy viažuce sa na PPAR receptory môžeme zaradiť polynenasýtené mastné kyseliny (ω 3-polynenasýtené mastné kyseliny, napr. kyselina α -linolénová, kyselina dokosahehexaénová a ω 6-polynenasýtené mastné kyseliny napr. kyselina linolová, kyselina arachidónová) a určité nasýtené mastné kyseliny (kyselina myristová, kyselina stearová), prednostne sa viažuce na PPAR- α . Ďalšia skupina endogénnych ligandov zahŕňa produkty lipooxygenázy [E.C. 1.13.11.] alebo cyklooxygenázy [E.C. 1.14.99.1.]. Príkladom pre eikosanoidy pôsobiace na PPAR- α sú hydroxyeikosatetraénové kyseliny (HETE) a leukotrién B4. Prostacyklín (PGI) je možný endogénny ligand aj pre PPAR- β/δ . Ďalšie metabolity ako 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandín J2 (15d-PGJ2), komponenty oxidovaných LDL (lipoproteínov s nízkou molekulovou hustotou) a hydroxyoktadénové kyseliny (9-HODE a 13-HODE) sú tiež predpokladané ligandy pre PPAR- γ ^{44–49}.

Aktivita PPAR je ligandom riadená transaktívacia, v rámci ktorej ligandované formy heterodimerizujú s retinoidným X-receptorom (RXR). Následne heterodimér PPAR/RXR aktivuje kompetentné komplexy dráh syntézy proteínových koaktivátorov potrebných pre reguláciu transkripcie. Molekuly koaktivátorov sú zodpovedné za špecifickú väzbu peroxizómoveho proliferátorového elementu sprostredkujúceho odpoveď (PPRE) na heterodimér PPAR/RXR v cieľových génoch, v ktorých moduluje aktivitu základného transkripčného mechanizmu.

Molekulový mechanizmus vplyvu PPAR na rozvoj metabolického syndrómu s komplexným dopadom na dysbalanciu metabolizmu tukov a glukózy študujú mnohé renomované vedecké tímy. V súvislosti s dysbalanciou lipidového metabolizmu sa v súčasnosti diskutujú dve základné teórie, ktoré vysvetľujú vznik glukózovej intolerancie. Prvou je teória lipotoxicity vyplývajúca z chronického preťaženia kapacity tukového tkaniva, keď sa nadbytok tukov ukladá aj do iných tkanív, najčastejšie do svalov a pečene, čo môže spôsobiť poruchu inzulínovej signalizácie v týchto tkanivách a vyústiť do glukózovej intolerancie⁵⁰. Druhá teória považuje za príčinu chronický nadbytok triacylglycerolov v tukovom tkanive, kde obézna tuková bunka iniciuje zápalovú odpoveď prostredníctvom mobilizácie monocytov z periférie a ich aktivácie v tukovom tkanive^{51–53}. Aktivované makrofágy z tukového tkaniva a adipocyty uvoľňujú adipokíny a prozápalové cytokíny, ktoré vedú k poruche glukózovej tolerancie aj vo vzdialených tkanivách⁵⁴. Obidve teórie prepájajú signálne molekuly uvoľnené z obézneho tukového tkaniva.

Zápal sprostredkovaný obezitou

Na základe identifikácie mnohých bioaktívnych proteínov uvoľňovaných z tukového tkaniva sa adipocyty považujú za limitujúce v patofyziológii metabolického syndrómu. Tento fakt podporujú aj vlastnosti adipokínov, ktoré významne ovplyvňujú lipidový a glukózový metabolizmus a to nielen lokálne, v tukovom tkanive, ale aj v pečeni a svaloch. Určité adipokíny majú účinky na reguláciu „*apetítu*“, ale mnohé z nich sú zakomponované do zápalového procesu.

Obezita je úzko prepojená so zvýšeným počtom infiltrovaných makrofágov v tukovom tkanive, ktoré obklopujú jednotlivé adipocyty, čím sa aktivuje aj zvýšená zápalová odpoveď prostredníctvom produkcie širokého spektra prozápalových proteínov najmä MCP-1, TNF- α a IL-6⁵⁵. S infiltráciou makrofágov do tukového tkaniva úzko súvisí aj rozvoj inzulínovej rezistencie v dôsledku zmeny sekrécie adipokínov v obéznom tukovom tkanive. Súvislosť medzi obezitou a zápalom bola prvýkrát popísaná Hotamisligilom et al., ktorí dokázali pozitívnu koreláciu medzi tukovou hmotou a expresiou prozápalového génu TNF- α ⁵⁶. Tieto pozorovania viedli k názoru, že obezita je stav chronického zápalu „nižšieho stupňa“, označovaný tiež ako subklinický zápal⁵⁷, ktorý je iniciovaný morfológickými zmenami v tukovom tkanive.

Dôležitú úlohu v tukovom tkanive majú adipokíny ako rezistín, adiponektín, leptín a monocytový chemoatraktantový proteín – 1 (MCP-1)⁵⁸ a ich imunomodulačná

funkcia. MCP-1 je jedným z kľúčových chemokínov, ktoré regulujú migráciu a infiltráciu monocytov/makrofágov. Zodpovedá za mechanizmus aktivujúcej infiltrácie makrofágov do tukového tkaniva. V tukovom tkanive v podmienkach obezity bolo pozorované takmer 8-násobné zvýšenie MCP-1⁵⁹⁾. Podporuje to aj skutočnosť, kedy u myši s nedostatkom tohto proteínu bol pozorovaný znížený príjem potravy, redukované množstvo makrofágov až o 25 % a tým aj potlačená zápalová aktivita v tukovom tkanive⁵⁹⁾. V inej štúdii bola stanovená signifikantne zvýšená hladina adiponektínu, významne sa upravila glukózová homeostáza a inzulínová senzitivita ako aj steatóza pečene⁶⁰⁾. Naopak nadexpresia MCP-1 spôsobuje zvýšenú infiltráciu makrofágov do tukového tkaniva⁶¹⁾. MCP-1 reguluje taktiež migráciu a infiltráciu pamäťových T-lymfocytov a NK buniek. Patrí medzi najviac študované chemokíny v súvislosti s rôznymi ochoreniami, vrátane sklerózy multiplex⁶²⁾, reumatoidnej artritídy⁶³⁾, aterosklerózy⁶⁴⁾ a inzulínovej rezistencie⁶⁵⁾.

TNF- α a IL-6 sú ďalšie, aj keď nie jediné dôležité zápalové molekuly spájané s obezitou a inzulínovou rezistenciou. TNF- α je silný induktor cytokínovej a chemokínovej expresie a jeden z cytokínov, ktorého expresia a sekrécia tukovým tkanivom je zvýšená u obéznych jedincov^{66, 67)}. A tak okrem MCP-1, zvýšená hladina TNF- α v tukovom tkanive v obezite významne prispieva k ďalšej indukovanej mobilizácii a infiltrácii makrofágov. Expresia TNF- α , IL-6 a ďalších prozápalových molekúl pozitívne koreluje aj s veľkosťou tukových buniek. V zrelých adipocytoch TNF- α a IL-6 zapríčínujú vznik inzulínovej rezistencie aj v dôsledku poškodenia inzulínovej signalizácie rôznymi mechanizmami kovalentnej modifikácie zahŕňajúcej buď zníženú tyrozínovú fosforyláciu substrátu inzulínového receptora –1 (IRS-1), alebo zvýšenú inhibičnú serínovú fosforyláciu nasledovanú downreguláciou expresie niektorých proteínov v dráhe inzulínovej signalizácie^{68–70)}. Ďalšie mechanizmy inhibície fosforylácie IRS-1 zápalovými mediátormi spočívajú v aktivácii c-Jun terminálnej kinázy (JNK), proteinkinázy C (PKC) a I κ B kinázy (IKK)^{71–73)}. Tieto vplyvy vedú okrem rozvoja inzulínovej rezistencie aj k zvýšenej lipolýze a zníženému vychytávaniu glukózy tukovým tkanivom.

Adipokíny a regulácia zápalu

Naopak, adiponektín zo skupiny adipokínov, ktorý má významné postavenie v regulácii metabolizmu glukózy a lipidov v kostrovom svale, myokarde a pečeni, zohráva aj kľúčovú úlohu inzulínového senzibilizátora^{74, 75)}. Najnovšie štúdie uvádzajú, že adiponektín pôsobí ako kľúčový autokrinný regulátor sekrečnej funkcie adipocytov v zmysle zníženia vyplavenia IL-6, IL-8, MCP-1 α , makrofágových zápalových proteínov (MIP)-1 α , a -1 β a tkanivových inhibítorov metaloproteináz (TIMP)-1 a (TIMP)-2⁷⁶⁾. TIMP hrajú dôležitú úlohu v remodelácii extracelulárneho matrixu a môžu byť podstatné pri adipogenéze. Adiponektín prostredníctvom zníženej hladiny TIMP aktívne znižuje hypertrofiu adipocytov a akumuláciu tuku, čím môže priamo prispieť k remodelácii tukového tkaniva zvýšením množstva malých adipocytov⁷⁶⁾.

Hladina adiponektínu priamo koreluje s aktivitou PPAR- γ . Pravdepodobný mechanizmus spočíva v naviazaní PPAR- γ na PPAR- γ responzívny element v promótorovej oblasti génu pre adiponektín^{77, 79)}. V podmienkach obezity dochádza k fosforylácii Ser²⁷³ proteínkinázou cdk5. Táto fosforylácia vedie k downregulácii génu pre adiponektín⁷⁸⁾. Mechanizmus účinku TZD spočíva pravdepodobne práve v inhibícii cdk5 sprostredkovanej fosforylácii PPAR- γ ⁷⁹⁾. Zvýšená plazmatická koncentrácia adiponektínu pozorovaná po tiazolidindiónovej terapii je významne spájaná so znížením tukového obsahu v pečeni a zlepšením pečenej a periférnej inzulínovej senzitivity⁸⁰⁾. Ovplyvnenie hladín adiponektínu sprostredkované aktivitou PPAR- γ môže mať nezameniteľnú regulačnú úlohu a pôsobiť tak ako dôležitý mediátor zvýšenia inzulínovej senzitivity sprostredkovanej cez PPAR- γ ⁸¹⁾.

Vzťah medzi tukovými bunkami a subklinickým zápalom sprostredkovaným makrofágmi je sprevádzaný zmenou produkcie cytokínov opísanej vyššie. Je teda zrejmé prepojenie medzi metabolickými a zápalovými procesmi s obezitou. V tukovom tkanive je v podmienkach obezity signifikantne exprimovaná väčšina zápalových a pre makrofágy špecifických génov⁸²⁾. Produkcia a sekrécia adipokínov sa počas obezity mení. Kým sekrécia MCP-1, rezistínu a ďalších prozápalových cytokínov vzrastá, sekrécia protizápalového proteínu adiponektínu klesá⁸³⁾. Metabolicky aktívne molekuly (adipokíny, neesterifikované MK) vyplavené tukovým tkanivom môžu mať následne efekt na iné tkanivá (pečeň, sval, pankreas). Môžu pôsobiť na imunitné/zápalové procesy (TNF- α , IL-6), endokrinnú a kardiovaskulárnu funkciu^{12, 84–86)}.

Aj keď priamy dôkaz prepojenia makrofágov so zápalom a inzulínovou senzitivitou chýba, veľa dôkazov podporuje zodpovednosť tukových makrofágov za zápal a inzulínovú rezistenciu⁸⁷⁾. Kostrový sval, myokard a pečeň veľmi citlivo reagujú na zmeny vyplavených adipokínov z tukového tkaniva. Orgán, ktorý je významne ovplyvnený prozápalovým sekrečným profilom tukového tkaniva, je pečeň. Chronická aktivácia nukleárneho faktora- κ B (NF- κ B) ako významného regulátora zápalu cytokínmi, je priamo spojená s rozvojom inzulínovej rezistencie v pečeni^{88, 89)}. Účinok je spojený so zvýšením aktivity NF- κ B, represie cytokínovej signalizácie a stimulácie inaktívácie IRS-1 fosforyláciou^{88, 90, 91)}.

Protizápalový účinok PPAR- γ spočíva okrem potlačenia aktivity NF- κ B aj v inhibícii expresie niektorých prozápalových génov v makrofágoch, čo potvrdzuje negatívnu reguláciu PPAR- γ v komplexnej aktivite makrofágov, čím má pozitívny účinok na vzťah medzi makrofágmi a adipocytmi^{82, 92, 93)}. Dôležitú úlohu má aj v indukcii expresie AdipoR2 adiponektínových receptorov v adipocytoch aj v makrofágoch^{94, 95)}.

Záver

PPAR- γ je kľúčový regulátor funkcie adipocytov a makrofágov v tukovom tkanive. PPAR- γ v adipocytoch sa zdá byť nenahraditeľným mediátorom pre udržiavanie inzulínovej senzitivity v rámci celého organizmu. Chráni ostatné tkanivá pred nadmerným ukladaním tukov a zabezpečuje rovnomernú produkciu adipokínov

z adipocytov^{96, 97}). Aktivácia PPAR- γ má ďalej pozitívny efekt na funkciu β -buniek pankreasu, vaskulárny zápal a pomáha minimalizovať zhoršenie parakrinného vzťahu medzi adipocytmi a makrofágmi, ktorý je pozorovaný v obezite. PPAR- γ sa tak stáva jedným z potenciálnych cieľov účinnej farmakoterapie bezpečne a účelne zvládnuť liečbu vzájomne súvisiacich ochorení známych ako metabolický syndróm, ktorých spúšťačom, ako sa zdá, je obézne tukové tkanivo^{97, 98}). Je nesporné, že celosvetová incidencia obezity a s ňou súvisiacich ochorení má stúpajúci trend a predstavuje významnú zdravotnú hrozbu. Preto účinná terapia potrebná na minimalizovanie obezity a z obezity vyplývajúcich komorbidít je nevyhnutná.

Článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre dopytovo-orientovaný projekt: Univerzitný vedecký park Univerzity Komenského v Bratislave, ITMS 26240220086 spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja a grantu FaF UK/12/2015.

Stret záujmu: žiadny.

Literatura

- Berg A. H. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96, 939–949.
- Wellen K. E. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1111–1119.
- Hossain P., Kawar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007; 356, 213–215.
- Czernichow S., Kengne A. P., Stamatakis E., Hamer M., Batty G. D. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev.* 2011; 12, 680–687.
- Chen F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 196, 671–677.
- Braissant O. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat *Endocrinology* 1996; 137, 354–366.
- Finucane M. M., Stevens G. A., Cowan M. J. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.8 million participants. *Lancet* 2011; 377, 557–567.
- Controlling the global obesity epidemic <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/> (25. 1. 16).
- Jernas M., Palming J., Sjöholm K. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *The FASEB Journal* 2006; 20(9), 1540–1542.
- Farrel G. C., Larter C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43(Suppl 1), 99–112.
- Zimmet P., Magliano D., Matsuzawa Y., Alberti G., Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J. Atheroscler. Thromb.* 2005; 12, 295–300.
- Grundy S. M., Brewer Jr. H. B., Cleeman J. I., Smith Jr. S. C., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109, 433–438.
- Ahima R. S., Flier J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11, 327–332.
- Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F. J., Burrell M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280, E827–E847.
- Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets.* 2004; 5, 241–250.
- Frayn K. N., Karpe F., Fielding B. A., Macdonald I. A., Coppack S. W. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27, 875–888.
- Fain J. N., Madan A. K., Hiler M. L., Cheema P., Bahouth S. W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145, 2273–2282.
- Rosen E. D., Spiegelman B. M. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000; 16, 145–171.
- Rosen E. D., Macdougald O. A. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7, 885–896.
- Charriere G., Cousin B., Arnaud E., Andre M., Bacou F., Penicaud L., Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem.* 2003; 278, 9850–9855.
- Cousin B., Munoz O., Andre M., Fontanilles A. M., Dani C., Cousin J. L., Laharrague P., Casteilla L., Penicaud L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J.* 1999; 13, 305–312.
- Wellen K. E., Hotamisligil G. S. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115, 1111–1119.
- Michalik L., Auwerx J., Berger J. P., Chatterjee V. K., Glass C. K., Gonzalez F. J., Grimaldi P. A., Kadowaki T., Lazar M. A., O'Rahilly S., Palmer C. N., Plutzky J., Reddy J. K., Spiegelman B. M., Staels B., Wahli W. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58(4), 726–741.
- Belfiore A., Genua M., Malaguarnera R. PPAR-gamma agonists and their effects on IGF-I receptor signaling: implications for cancer. *PPAR Res.* 2009; 2009: 830501.
- Berger J., Moller D. E. The mechanisms of action of PPARs. *Annu. Rev. Med.* 2002; 53, 409–435.
- 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(2), 120–159.
- Moreno S., Farioli-Vecchioli S., Cerù M. P. Immuno localization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience* 2004; 123, 131–145.
- Heneka M. T., Landreth G. E. PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771, 1031–1045.
- Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. C., Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest.* 2006; 116, 571–580.
- Rigamonti E., Chinetti-Gbaguidi G., Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28, 1050–1059.
- Barish G. D., Narkar V. A., Evans R. M. PPAR delta: A dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116, 590–597.
- Graham T. L., Mookherjee C., Suckling K. E., Palmer C. N., Patel L. The PPAR delta agonist GW0742X reduces atherosclerosis in LDLR (-/-) mice. *Atherosclerosis* 2005; 181, 29–37.
- Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptor. *Diabetes* 2004; 53, S43–50.
- Lehman J. M., Moore L. B., Smith-Oliver T. A., Wilkison W. O., Willson T. M., Kliewer S. A. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR gamma) *J Biol Chem.* 1995; 270, 12953–12956.
- Zhang H. Collecting duct-specific deletion of peroxisome proliferator-activated receptor gamma blocks thiazolidinedione-induced fluid retention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102, 9406–9411.
- Han S., Roman J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: a novel target for cancer therapeutics? *Anticancer Drugs* 2007; 18, 439–445.
- Betteridge D. J. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with type 2 diabetes *Diabet. Med.* 2011; 28, 759–771.

38. Evans R. M., Barish G. D., Wang Y. X. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med.* 2004; 10, 355–361.
39. Shiraki T., Kamiya N., Shiki S., Kodoma T.S., Kakizuka A., Jingami H. α,β -unsaturated ketone is a core moiety of natural ligands for covalent binding to peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J Biol Chem.* 2005; 280, 14145–14153.
40. 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.
41. Di Gregorio G. B., Yao-Borengasser A., Rasouli N., Varma V., Lu T., Miles L. M., Ranganathan G., Peterson C. A., McGehee R. E., Kern P. A. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. *Diabetes* 2005; 54, 2305–2313.
42. Hammarstedt A., Andersson C. X., Rotter Sopasakis V., Smith U. The effect of PPAR ligands on the adipose tissue in insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 73, 65–75.
43. Harte A., Mcternan P., Chetty R., Coppack S., Katz J., Smith S., Kumar S. Insulin-mediated upregulation of the renin angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation* 2005; 111, 1954–1961.
44. Forman B. M., Chen J., Evans R. M. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 94(9), 4312–4317.
45. Forman B. M., Tontonoz P., Chen J., Brun R. P., Spiegelman B. M., Evans R. M. 15-Deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83, 803–812.
46. Kliewer S. A., Sundseth S. S., Jones S. A., Brown P. J., Wisely G. B., Koble C. S., Deychand P., Wahli W., Willson T. M., Lenhard J. M., Lehmann J. M. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 94, 4318–4323.
47. Krey G., Braissant O., L'Horset F., Kalkhoven E., Perroud M., Parker M. G., Wahli W. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol.* 11, 1997; 779–791.
48. Nagy L., Tontonoz P., Alvarez J. G., Chen H., Evans R. M. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR-gamma. *Cell* 1998; 93, 229–240.
49. Berger J., Leibowitz M. D., Doebber T. W., Elbrecht A., Zhang B., Zhou G., Biswas C., Cullinan C. A., Hayes N. S., Li Y., Tanen M., Ventre J., Wu M. S., Berger G. D., Mosley R., Marquis R., Santini C., Sahoo S. P., Tolman R. L., Smith R. G., Moller D. E. Novel peroxisome proliferator-activated receptor PPAR gamma and PPAR delta ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem.* 1999; 274, 6718–6725.
50. Morino K., Petersen K. F., Shulman G. I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 2), 9–15.
51. Pickup J. C., Crook M. A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41, 1241–1248.
52. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444, 860–867.
53. Hevener A. L., Olefsky J. M., Reichart D., Nguyen M. T. A., Bandyopadhyay G., Leung H. Y., Watt M. J., Benner C., Febbraio M. A., Nguyen A. K., Folian B., Subramaniam S., Gonzalez F. J., Glass C. K., Ricote M. Macrophage PPAR γ is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2007; 117, 1658–1669.
54. Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J. F., Atkinson R. L., Spiegelman M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95(5), 2409–2415.
55. Weisberg S. P., Mccann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R. L., Ferrante Jr. A. W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112, 1796–1808.
56. Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091), 87–91.
57. Toušková V., Haluzík M., Insulin resistance and nitric oxide: molecular mechanisms and pathophysiological associations. *Československá fyziologie* 2011; 60, 2.
58. Yu Y. H., Ginsberg H. N. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circulation Research* 2005; 96(10), 1042–1052.
59. Weisberg S. P., Hunter D., Huber R., Lemieux J., Slaymaker S., Vaddi K., Charo I., Leibel R. L., Ferrante Jr. A. W. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2006; 116, 115–124.
60. Bruun J. M., Lihn A. S., Pedersen S. B., Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90, 2282–2289.
61. Kamei N., Tobe K., Suzuki R., Ohsugi M., Watanabe T., Kubota N., Ohtsuka-Kawatari N., Kumagai K., Sakamoto K., Kobayashi M., Yamauchi T., Ueki K., Oishi Y., Nishimura S., Manabe I., Hashimoto H., Ohnishi Y., Ogata H., Tokuyama K., Tsunoda M., Ide T., Murakami K., Nagai R., Kadowaki T. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 8. 2006; 281, 26602–26614.
62. Sørensen T. L., Ransohoff R. M., Strieter R. M., Sellebjerg F. Chemokine CCL2 and chemokine receptor CCR2 in early active multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2004; 11(7), 445–449.
63. Hayashida K., Nanki T., Girschick H., Yavuz S., Ochi T., Lipsky P. E., Synovial stromal cells from rheumatoid arthritis patients attract monocytes by producing MCP-1 and IL-8. *Arthritis Res.* 2001; 3(2), 118–126.
64. Kusano K. F., Nakamura K., Kusano H., Nishii N., Banba K., Ikeda T., Hashimoto K., Yamamoto M., Fujio H., Miura A., Ohta K., Morita H., Saito H., Emori T., Nakamura Y., Kusano I., Ohe T. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. *Circ J.* 2004; 68(7), 671–676.
65. Sartipy P., Loskutoff D. J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(12), 7265–7270.
66. Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J. F., Atkinson R. L., Spiegelman B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95, 2409–2415.
67. 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.
68. Hotamisligil G. S. Inflammatory pathways and insulin action. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003; 27(Suppl 3), 53–55.
69. 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-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003; 278, 45777–45784.
70. Aguirre V., Werner E. D., Giraud J., Lee Y. H., Shoelson S. E., White M. F. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem.* 2002; 277, 1531–1537.
71. Aguirre V., Werner E. D., Giraud J., Lee Y. H., Shoelson S. E., White M. F. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(2), 1531–1537.

72. **Nguyen M. T. A., Satoh H., Favellyukis S.** JNK and tumor necrosis factor- mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280(42), 35361–35371.
73. **Gao Z., Hwang D., Bataille F.** Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor B kinase complex. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(504), 48115–48121.
74. **Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M. L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T.** The fatderived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7, 941–946.
75. **Chandran M., Phillips S. A., Ciaraldi T., Henry R. R.** Adiponectin: more than just another fat cell hormone. *Diabetes Care* 2003; 26, 2442–2450.
76. **Dietze-Schroeder D., Sell H., Uhlig M., Koenen M., Eckel J.** Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes* 2005; 54, 2003–2011.
77. **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.
78. **Choi J. H., Banks A. S., Estall J. L., Kajimura S., Bostrom P., Laznik D., Ruas J. L., Chalmers M. J., Kamenecka T. M., Blüher M., Griffin P. R., Spiegelman B. M.** Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5. *Nature* 2010; 466, 451–456.
79. **M., Liu F.** Up- and down-regulation of adiponectin expression and oligomerization: Mechanisms and therapeutic implication. *Biochimie* 2012; 94: 2126–2130.
80. **Bajaj M., Suraamornkul S., Piper P., Hardies L. J., Glass L., Cersosimo E., Pratipanawatr T., Miyazaki Y., Defronzo R. A.** Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89, 200–206.
81. **Bouskila M., Pajvani U. B., Scherer P. E.** Adiponectin: a relevant player in PPARγ-agonist-mediated improvements in hepatic insulin sensitivity? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005; 29(Suppl 1), S17–S23.
82. **Xu H., Barnes G. T., Yang Q., Tan G., Yang D., Cchou C. J., Sole J., Nichols A., Ross J. S., Tartaglia L. A., Chen H.** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1821–1830.
83. **Kadowaki T. Yamauchi T.** Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26(3), 439–451.
84. **Sharma A. M.** Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(Suppl 4), S5–S7.
85. **Toni R., Malaguti A., Castorina S., Roti E., Lechan R. M.** New paradigms in neuroendocrinology: relationships between obesity, systemic inflammation and the neuroendocrine system. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27, 182–186.
86. **Heibelbronn L., Smith S. R., Ravussin E.** Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(Suppl 4), 12–21.
87. **Permana P. A., Menge C., Reaven P. D.** Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 341, 507–514.
88. **Arkan M. C., Hevener A. L., Greten F. R.** IKK-β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature Medicine* 2005; 11(2), 191–198.
89. **Cai D., Yuan M., Frantz D. F.** Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-β and NF-κB. *Nature Medicine* 2005; 11(2), 183–190.
90. **Emanuelli B., Glondou M., Filloux C., Peraldi P., Van Obberghen E.** The potential role of SOCS-3 in the interleukin-1β-induced desensitization of insulin signaling in pancreatic β-cells. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3), S97–S103.
91. **Rui L., Aguirre V., Kim J. K., Shulman G. I., Lee A., Corbould A., Dunaif A., White M.F.** Insulin/IGF-1 and TNF-α stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest.* 2001; 107, 181–189.
92. **Weisberg S. P., Mccann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R. L., Ferrante A. W. Jr.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796–1808.
93. **Li A. C., Palinoski W.** Peroxisome proliferator-activated receptors: how their effects on macrophages can lead to the development of a new drug therapy against atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006; 46, 1–39.
94. **Chinetti G., Zawadzki C., Fruchart J. C., Staels B.** Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARα, PPARγ, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314, 151–158.
95. **Tsuchida A., Yamauchi T., Takekawa S., Hada Y., Ito Y., Maki T., Kadowaki T.** Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)α activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARα, PPARγ and their combination. *Diabetes* 2005; 54, 3358–3370.
96. **Kintscher U., Law R. E.** PPARγ-mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288, E287–E291.
97. **Moller D. E., Berger, J. P.** Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(Suppl3), S17–S21.
98. **Evans R. M., Barish G. D., Wang Y. X.** PPARs and the complex journey to obesity. *Med.* 2004; 10, 355–361.