



Fedtvævet som et sekretorisk organ – betydning for fedmes følgesygdomme

Fedtvævet er ikke blot et passivt organ med energidepotfunktion. I fedtvævet produceres og frigøres en række substanser med lokal (autokrin) og systemisk (endokrin) virkning, og denne oversigt er en opdatering af vores viden inden for området. Der foreligger nu mange undersøgelser, der viser, at visse af disse substanser kan spille en rolle for fedmens følgesygdomme. Fedtvævet's cytokinproduktion (TNF α , IL-6 og IL-8) kan relateres til systemisk insulinresistens og aterosklerose. Produktion af proteinstoffer i renin-angiotensinsystemet forbinder fedtvævet med hypertension og produktionen af plasminogen aktivatorinhibitor-1 med trombosedannelse. Herudover gennemgås en række andre frigjorte proteinstoffer med henblik på deres patogenetiske betydning. Frigørelsen af de anførte stoffer er generelt højere fra viscerale end fra subkutane fedtceller, hvilket kan være en forklaring på den tætte relation mellem det viscerale fedtdepot og følgesygdomme.

Den stærkt stigende forekomst af fedme (BMI \geq 30 kg/m²) i Danmark har store helbredsmaessige konsekvenser for den enkelte og resulterer i store udgifter for samfundet (1). Fedme er en risikofaktor specielt for tidlig udvikling af type 2-diabetes, hypertension og aterosklerose, og disse følgesygdomme betinger også den øgede dødelighed blandt personer med fedme (1).

Fedtvævet har traditionelt været betragtet som et relativt inaktivt organ, der passivt fungerede som oplagringsorgan for overskydende energi. Dette billede har ændret sig, efter at fedtvævet's rolle såvel i normalfysiologisk som i patofysiologisk sammenhæng er blevet bedre klarlagt. At en vis mængde fedtvæv er nødvendig, viser undersøgelser af dyr, hvor man med genteknologi har kunnet fjerne fedtvævet helt. Dette resulterer i forstyrrelser i både kulhydrat- og lipidomsætningen – med fedtophobning i muskel- og levervæv samt svær insulinresistens. Efter at disse dyr fik overført en mindre mængde fedtvæv ved transplantation, svandt insulinresistensen og kulhydrat- og lipidomsætningen normaliseredes (2). Samme observationer er gjort hos mennesker, der lider af en

**Bjørn Richelsen
Jens Meldgaard Bruun
Steen Bønlokke Pedersen**
Medicinsk endokrinologisk afdeling C
Århus Amtssygehus
Århus Universitetshospital
DK-8000 Århus

Richelsen B, Bruun JM, Pedersen SB.

Adipose tissue as a secretory organ – implications for obesity-related health complications.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2285–8.

Adipose tissue is not only a passive storage organ for excess energy intake, it is also able to produce and release several substances with local (autocrine) and systemic (endocrine) actions. An up-to-date review of our knowledge in this area is given here. Several of the compounds deriving from adipose tissue have been shown to play a role in obesity-related health complications. The production of cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8) is implicated in the development of insulin resistance and atherosclerosis. All elements in the renin-angiotensin system are produced in adipose tissue, which is thus related to hypertension. The production of PAI-1 could be related to enhanced thrombogenesis. The release of the compounds described is generally higher from adipocytes in the visceral depot, which could explain the close association between this depot and health complications.

Artikkelen er tidligere publiceret i Ugeskrift for Læger 2001; 163: 2913–7

sjældent tilstand med delvist eller helt fravær af fedtvæv (generel eller partiel lipodystrofi).

Et stort fedtvæv (specielt abdominalt lokaliseret) er en vigtig faktor i udviklingen af insulinresistenssyndromet (IRS) (også kaldet det metaboliske syndrom). Der er udfoldet store anstrengelser for at finde de mekanismer, der forbinder et stort fedtvæv med de karakteristiske helbreds komplikationer. Hovedforklaringsmodellen har gennem de seneste årtier været, at et stort fedtvæv resulterede i en forøget omsætning af frie, fede syrer (FFA), hvilket er en væsentlig risikofaktor for udviklingen af IRS. Den patogenetiske betydning af høje niveauer af FFA er yderligere blevet understreget af nyere forskning, hvor FFA- og triglyceridophobning i muskelcellerne direkte virker hæmmende på den insulinmedierede glukoseoptagelse (der henvises til nyere oversigter

vedrørende FFA's patofysiologiske rolle (3)) (fig 1).

Specielt efter opdagelsen af det fedtvævsproducerede mæthedshormon leptin er det vist, at fedtvævet producerer en hel række proteinstoffer (4), der kan have direkte betydning for fedmens komplikationer. Vi vil med denne oversigt give en opdatering vedrørende nogle af de proteinstoffer, der secernerer fra fedtvævet set i relation til deres formodede fysiologiske og patofysiologiske rolle (fig 2).

Inflammation og aterosklerose

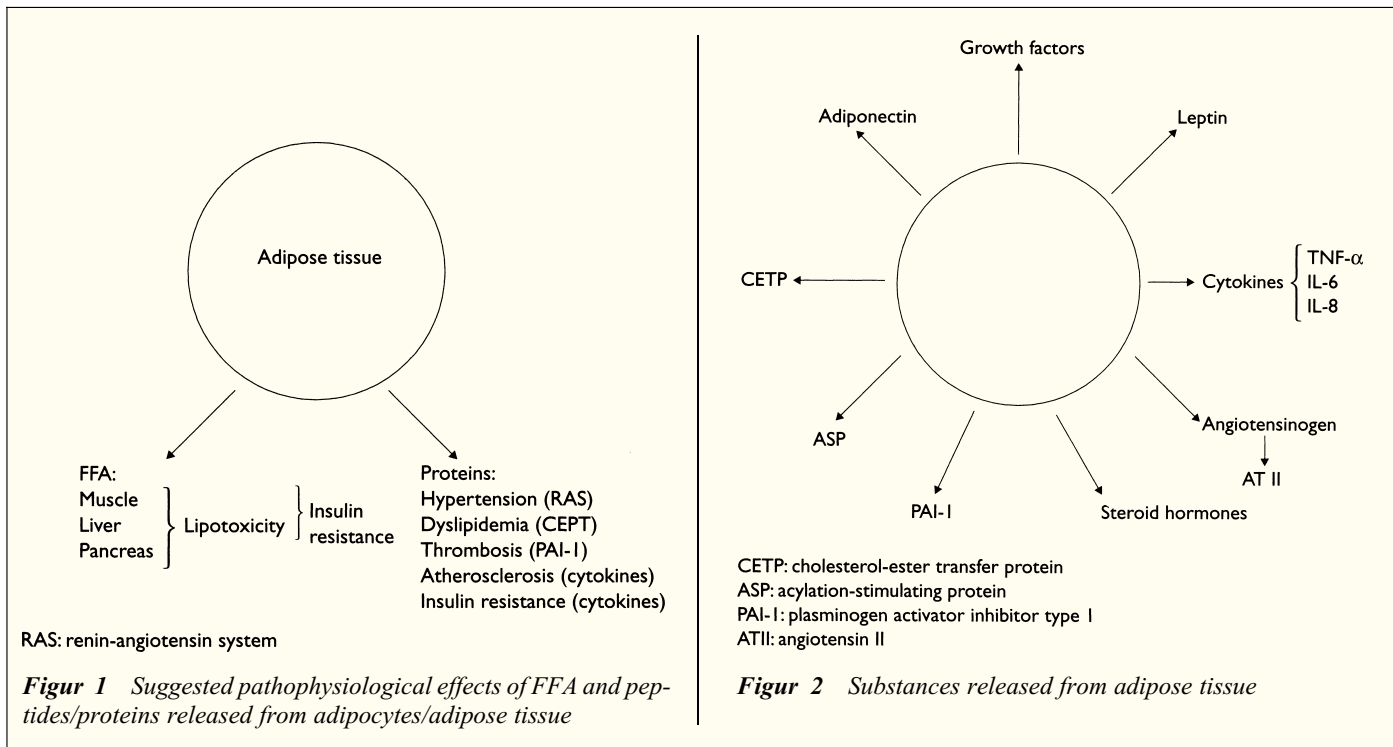
Da en del af de frigjorte stoffer fra fedtvævet er cytokiner og cytokinlignende stoffer, skal det i den forbindelse nævnes, at ateroskleroseprocessen i karvæggen nu generelt betragtes som en delvis kronisk inflammatorisk proces, der ud over kolesterol involverer cytokiner, kemokiner, adhæsionsmolekyler etc. Der henvises til nyere oversigter om dette emne (5, 6).

Cytokiner

Det humane fedtvæv producerer og secernerer en lang række cytokiner og cytokinlignende stoffer. Denne sekretoriske kapacitet skyldes muligvis, at fedtvævet, specielt præadipocytterne, besidder ligheder med immunologiske celler såsom makrofager (7). Foruden at secernere proteiner er fedtvævet tillige under påvirkning af disse cytokiner via specifikke receptorer.

Tumour necrosis factor- α

Tumour necrosis factor- α (TNF- α) er det bedst undersøgte af de cytokiner, som produceres i fedtvævet. TNF- α er velbeskrevet i forbindelse med inflammatoriske sygdomme og cancersygdomme. Ved disse sygdomme ses stærkt forhøjede cirkulerende plasmaniveauer af TNF- α , ofte samtidig med udvikling af insulinresistens. TNF- α inducerer insulinresistens bl.a. via nedregulering af den insulinfølsomme glukosetransportør (GLUT 4) og hæmning af insulinreceptoraktiviteten. Der er fundet øget TNF- α lokalt i fedtvævet og systemisk ved forskellige dyremodeller med adipositas og diabetes (8). TNF- α -koncentrationen i plasma og i fedtvævet er forhøjet hos personer med overvægt, og disse niveauer falder ved vægttab (9, 10). Enkelte andre undersøgelser har dog ikke kunnet påvise ændringer i TNF- α efter vægttab eller kunnet genfinde en negativ korrelation mellem TNF- α og insulin-



sensitiviteten (11, 12). Det er derfor endnu uafklaret, hvilken rolle TNF- α spiller i patogenesen af den adipositasrelaterede insulinresistens hos mennesker.

Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) produceres og secernerer ligeledes fra fedtvæv og har virkninger, som ligner TNF- α 's (13). Koncentrationen af IL-6 i henholdsvis serum og det subkutane fedtvæv er højere hos overvægtige personer end hos normalvægtige personer, og vægttab medfører et fald i disse parametre. IL-6 er desuden korreleret til graden af fedme, vurderet ved BMI, samt til markører for insulinresistens (11). IL-6 er et af de væsentligste cytokiner, der kan stimulere hepatocytter til at secernere akutfasereaktanterne fibrinogen og C-reaktivt protein (CRP), og IL-6 er prædiktør for både total og kardiovaskulær mortalitet (13). Ved anvendelse af en teknik til måling af arteriovenøse forskelle i det abdominale subkutane fedtvæv er det vist, at IL-6 secernerer til blodbanen in vivo, og ca. 30% af den totale cirkulerende mængde af IL-6 hos normalvægtige personer stammer fra fedtvævet (14).

Interleukin-8

Interleukin-8 (IL-8) er et kemokin, der secernerer fra det humane fedtvæv (15). IL-8 spiller en rolle for aktivering af immunsystemet ved forskellige inflammatoriske sygdomme, på grund af sine kemotaktiske effekter på bl.a. neutrofile granulocytter. IL-8 er for nylig tillige blevet associeret med udviklingen af såvel hjerte-kar-sygdom som de makrovaskulære komplikationer, der ses ved diabetes mellitus (16, 17).

De kliniske implikationer for disse fedtvævs deriverede cytokiner/kemokiner er endnu ikke ganske klarlagte, men det formodes, at flere af disse kunne have en betydning for IRS samt for udviklingen af hjerte-kar-sygdom. I den forbindelse er det meget interessant, at de nye antidiabetiske stoffer, thiazolidinedioner, hæmmer cytokinproduktionen i fedtvæv (18) så vel som i andre væv (19, 20). Dette har måske en betydning for disse stoffers positive virkning på insulinfølsomheden samt en mulig direkte hæmmende effekt på den aterosklerotiske proces. Dette er dog endnu hypoteser, der skal underbygges ved yderligere forskning.

Renin-angiotensinsystemet

Proteiner, der indgår i renin-angiotensinsystemet (RAS), som for eksempel angiotensinogen, renin, non-renin-angiotensinazymer (chymase, cathepsin D og G og tonin), samt angiotensinkonverterende enzymer findes alle i fedtvævet (21, 22). RAS-systemet spiller en rolle for regulering af blodtrykket, hvor angiotensinogen via enzymer omdannes til angiotensin II, der direkte påvirker det systemiske blodtryk. Angiotensinogen syntetiseres hovedsagelig af leveren, men det er påvist, at ekspresionen af mRNA for angiotensinogen i fedtvæv næsten svarer til ekspresionen i levervæv (23). Angiotensinogenproduktionen er specielt høj i viscerale fedtceller sammenlignet med subkutane. Endvidere er ekspresionen af angiotensinogen højere i fedtvæv fra fede personer end i fedtvæv fra normalvægtige, hvorved RAS kan spille en rolle for den øgede forekomst af hypertension blandt overvægtige (24). Derudover er det vist, at

angiotensin II spiller en autokrin rolle for den finale differentiation af præadipocytter til mature adipocytter (25). RAS spiller således både en endokrin rolle bl.a. ved regulering af det systemiske blodtryk og en autokrin/parakrin rolle gennem regulering af adipogenesen (nydannelse af fedtceller).

Plasminogenaktivatorinhibitor type 1

Plasminogen-aktivator-inhibitor type 1 (PAI-1) er en fysiologisk hæmmer af vævs plasminogen aktivator (tPA). tPA nedbryder uopløseligt fibrin, dvs. ved forhøjede PAI-1-niveauer er den endogene fibrinolyse hæmmet, og forhøjede plasma PAI-1-værdier er associerede med øget risiko for trombotisk sygdom og AMI (26). PAI-1-niveauer er forhøjede ved tilstande med insulinresistens og hyperinsulinisme (27). Der findes en positiv korrelation mellem BMI og PAI-1, samt en tæt sammenhæng mellem S-PAI-1-niveauer og PAI-1-produktion i fedtvævet (28). Det er interessant, at viscerale fedtceller producerer betydeligt mere PAI-1 end subkutane fedtceller, og at PAI-1-niveauerne i blodbanen er tæt associerede specielt med den viscerale fedtmasse (29). Vægttab medfører en reduktion af plasma PAI-1-niveauet. Dette har ført til den antagelse, at fedtvævsproduktion af PAI-1 spiller en patofysiologisk rolle for sammenhængen mellem adipositas og den forøgede risiko for trombotisk sygdom.

Acylation-stimulating protein

Fedtceller syntetiserer og secernerer tre forskellige proteiner i komplementfamilien – komplement 3, faktor D (adipsin) og factor B. Disse tre proteinstoffer går sammen og

danner *acylation-stimulating protein* (ASP), der er et 76 aminosyrer stort protein (30). ASP er en potent stimulator af FFA-optagelsen og triglyceridsyntesen i fedtcellerne, en effekt, der medieres via binding til en specifik membranreceptor (30). Koncentrationen af ASP i plasma er to til tre gange højere hos overvægtige end hos normalvægtige. Hypotesen er, at ASP produceres og virker lokalt i fedtvævet med henblik på at regulere triglyceridoptagelsen i fedtvævet. Høj ekspresion/produktion af ASP kan således øge fedtakkumulationen og formentlig spille en rolle for udviklingen af overvægt. Nedsat funktion af ASP-systemet kan reducere triglycerid-clearance fra blodbanen og dermed føre til dyslipidæmi (30).

Vækstfaktorer

IGF-I, IGF-II og IGF-bindingsproteiner (IGFBP-2, -4 og -5) produceres i fedtvæv hos mennesker (egne upublicerede data). IGF-I spiller en rolle for fedtcelledifferentieringsprocessen, mens virkningen af IGF-II og bindingsproteinerne endnu ikke er klarlagt. Den relativt store mængde IGF-II, der findes i plasma hos overvægtige personer (31), kan dog meget vel relateres til IGF-II-produktionen i fedtvævet.

Adiponectin

Adiponectin er et 244-aminosyrer stort protein, der har betydelig homologi med kollagen VIII og X, og som produceres i store mængder i fedtvævet (32). Adiponectin kan hæmme den cytokininducerede ekspresion af adhæsionsmolekyler i endotelceller fra aorta og dermed formentlig have en antiaterosklerotisk virkning (32). Overraskende findes plasma adiponectin nedsat i forbindelse med adipositas, og denne dysregulation af adiponectin kunne spille en rolle for den øgede forekomst af aterosklerose ved adipositas.

Cholesteryl-ester transfer protein

Cholesteryl-ester transfer protein (CETP) secernerer fra fedtvæv hos mennesker og plasma-CETP-proteinmængden er øget hos overvægtige personer (33). CETP spiller en rolle for nettooverførslen af kolesterolistere mellem forskellige lipoproteiner (34), og meget tyder på, at CETP kan spille en rolle for forekomsten af de mere aterogene, *small dense* LDL-partikler.

Steroidhormoner

I fedtvævet stromale celler findes enzymet 17 β -hydroxysteroid oxidoreductase, der omsætter andostendione (fra binyrerne) til testosteron og østron til østradiol, samt aromataseenzymet, der omsætter androgener til østrogener (35). Den lokale produktion af kønshormoner er en vigtig determinant for fedtfordelingen og spiller en rolle for den øgede forekomst af menstruations- og fertilitetsforstyrrelser, samt for visse cancerformer hos personer med fedme.

1. Et stort fedtvæv synes direkte at være involveret i udviklingen af fedmes følgesygdomme ved at frigøre en række bioaktive stoffer.
2. Frigørelse af cytokiner (TNF- α , IL-6 og IL-8) synes at være relateret til systemisk insulinresistens og aterosklerose.
3. Produktioner af alle proteinstoffer i renin-angiotensinsystemet forbinder fedtvævet med hypertension, og produktion af PAI-1 forbinder fedtvævet med trombose dannelse.
4. Produktionen af disse proteiner er generelt højere fra viscerale fedtceller, hvilket kan være en forklaring på den tætte relation mellem dette fedtdepot og følgesygdomme.

Enzymet 11- β hydroxysteroiddehydrogenase findes også i fedtvævet og regulerer balancen mellem aktiv og inaktiv glukokortikoid (for eksempel cortisol:cortison-ratio). Dette enzym findes specielt i det viscerale fedtvæv, hvor det spiller en rolle for den lokale cortisolproduktion, og enzymet stimuleres af insulin og cortisol (36, 37). Da øget cortisolvirkning er relateret til fedtvævekspansion, er det muligt, at dette enzym spiller en rolle for visceral fedtaflejring.

Adipocytapoptose

Det har længe været et åbent spørgsmål, om en gang dannede fedtceller kunne forsvinde igen ved dedifferentiering eller ved celledød (apoptose). Apoptoseprocessen er nu beskrevet i fedtceller i det mindste i in vitro-undersøgelser. Fedtceller i kulturer undergår apoptose, hvis visse vækstfaktorer (insulin, IGF-I etc.) fjernes fra kulturmediet, og denne virkning øges ved samtidig tilsætning af cytokinet TNF- α (38). Insulin, som er en vigtig faktor i fedtcelledifferentieringen, synes som anført sammen med IGF-I at kunne modvirke apoptoseprocessen (39).

Konklusion

Fra fedtvævet frigøres en hel række forskellige substanser, der spiller en fysiologisk rolle, men også en direkte patogenetisk rolle for en del af de helbreds komplikationer, der følger med den overvægtige tilstand. Det, der aktuelt tiltrækker sig størst interesse, er, at fedtvævet har vist sig at være en vigtig faktor i relation til, hvad der kan beskrives som en kronisk inflammatorisk tilstand, der er relateret til fedtvævet evne til at producere cytokiner og kemokiner. Dette støtter teorien om, at kronisk inflammatorisk aktivitet kan inducere insulinresistens og endotelcelledysfunktion og på denne måde være en af faktorerne for sammenhængen mellem den overvægtige tilstand og hjerte-kar-sygdom. Andre komplikationer, som for eksempel hypertension, kan relateres til angiotensin og RAS-systemet, trombocytens

til PAI-1 og aterosklerose til cytokiner, IL-8 og CETP. Det synes således ikke at dreje sig om en enkelt mekanisme, men en hel række af mekanismer, der er involveret i relationen mellem et stort fedtvæv og udviklingen af helbreds komplikationer. Det er blevet klart, at fedtcellers egenskaber kan være forskellige. Således er der påvist betydelige forskelle i fedtcellernes egenskaber mellem det viscerale og det subkutane fedtdepot (40), og det er nu sandsynligt, at disse specielle egenskaber ved de viscerale fedtceller er af betydning for den tætte sammenhæng mellem viscerale fedtaflejring og helbreds komplikationer. Strømmen af publikationer vedrørende nye substanser, der frigøres fra fedtvævet, fortsætter; for ganske nylig har man beskrevet proteinstoffet resistin, der i en dyremodel giver generel insulinresistens (41), og proteinstoffet, gAcrp3 α (tidligere AdipoQ), der synes at spille en rolle for fedmeudviklingen (42).

Det er håbet, at en mere detaljeret viden om de faktorer, der spiller en rolle for overvægtens følgesygdomme, som er fremlagt i denne oversigt, vil være af betydning med henblik på udviklingen af en mere optimal behandling/forebyggelse af disse følgesygdomme.

Litteratur

1. Heitmann BL, Richelsen B, Hansen GL, Hølund U. Overvægt og fedme: Befolkningens sundhed set i relation til den øgede forekomst af fedme i Danmark – grundlag for en forebyggelsesindsats. København: Sundhedsstyrelsen, 1999, 1–67.
2. Reitman ML, Mason MM, Moitra J, Gavriloava O, Marcus-Samuels B, Eckhaus M et al. Transgenic mice lacking white fat: models for understanding human lipotrophic diabetes. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 289–96.
3. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–6.
4. Richelsen B, Kristensen K, Børghlum JD. Fedtvævet auto- og endokrine funktion. Betydning for de metaboliske komplikationer ved adipositas. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 7246–50.
5. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 468–9.
6. Sullivan GW, Sarembock IJ, Linden J. The role of inflammation in vascular diseases. *J Leukoc Biol* 2000; 67: 591–602.
7. Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999; 13: 305–12.
8. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 19–29.
9. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2907–10.
10. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simolo RB. 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: 2111–9.
11. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338–42. →

12. Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F et al. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 302–10.
13. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–14.
14. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196–200.
15. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin-8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1267–73.
16. Reape TJ, Groot PH. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147: 213–25.
17. Zozulinska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia* 1999; 42: 117–8.
18. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Interleukin-8 production in human adipose tissue. Inhibitory effects of the antidiabetic compounds, the thiazolidinedione, ciglitazone and the biguanide, metformin. *Horm Metab Res* 2000; 30: 537–41.
19. Fujiwara T, Horikoshi H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes. *Life Sci* 2000; 67: 2405–16.
20. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421–4.
21. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3925–9.
22. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999; 17: 555–60.
23. Frederich RC, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992; 19: 339–44.
24. Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res* 2000; 8: 337–41.
25. Darimont C, Vassaux G, Ailhaud G, Negrel R. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II. *Endocrinology* 1994; 135: 2030–6.
26. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3–9.
27. Juhan-Vague I, Vague P, Alessi MC, Badier C, Valadier J, Aillaud MF et al. Relationships between plasma insulin triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes Metab* 1987; 13: 331–6.
28. Alessi MC, Bastelica D, Morange P, Berthet B, Leduc I, Verdier M et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor- β 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000; 49: 1374–80.
29. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800–3.
30. Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 31–41.
31. Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestbo E, Fisker S, Orskov H. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 314–22.
32. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–6.
33. Arai T, Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Kotani K, Fujioka S et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects. A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1129–36.
34. Bruce C, Chouinard RA, Tall AR. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 297–330.
35. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones 1–3. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 277–82.
36. Katz JR, Mohamed-Ali V, Wood PJ, Yudkin JS, Coppack SW. An in vivo study of the cortisol-cortisone shuttle in subcutaneous abdominal adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 63–8.
37. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1999; 140: 3188–96.
38. Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997; 46: 1939–44.
39. Navarro P, Valverde AM, Benito M, Lorenzo M. Insulin/IGF-I rescues immortalized brown adipocytes from apoptosis down-regulating Bcl-xS expression, in a PI 3-ki. *Exp Cell Res* 1998; 243: 213–21.
40. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1500: 88–96.
41. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–12.
42. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2005–10.

○