

## Bölüm 6

# BİR YAĞ DOKUSU HORMONU: ADİPONEKTİN

Bilal İLANBEY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Yağ (adipoz) dokusu, yalıtım ve enerji depolamanın ötesinde, merkezi sinir sisteminin uyarılması, metabolizma, gıda alımı ve bağışıklık fonksiyonu dahil birçok süreçte önemli rolü olan karmaşık bir endokrin organdır. Adipoz deposu, adiposit adı verilen yağ hücrelerinin yanı sıra pre-adipositler, endotelial hücreler, fibroblast ve makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi pek çok bağışıklık hücre tiplerinden oluşan çok yönlü bir yapıdır. Tüm bu hücreler birlikte metabolitlerin, lipidlerin, sitokinlerin ve adipokinlerin doku salınımına katkıda bulunur.

Adipositlerden salgılanan faktörler (adipokin), otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalar ile sayısız biyolojik süreci düzenleyen sinyal molekülleridir. Adipokinlerin iştah ve tokluk arasındaki dengede, vücut yağ depolarının düzenlenmesinde ve enerji harcamasında, glukoz toleransında, insülin salınımı ve duyarlılığında, hücre büyümesinde, enflamasyonda, anjiyogenezde ve üremede önemli rolleri vardır. Bu faktörlerin düzensizliği sağlığı olumsuz bir şekilde etkileyen obezite ile ilişkili çok sayıda komorbiditeye de katkıda bulunabilir. Obezite ile birlikte ortaya çıkan aşırı yağlanma, adipoz organın adipokin ve sitokin dengesinin bozulmasına neden olarak kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi bir dizi kronik ve karmaşık hastalıkla nedensel olarak bağlantılıdır. Yağ dokusunda salınan önemli bir adipokin de adiponektindir.

### ADİPONEKTİN

Adiponektin 1995'de Scherer ve ark. tarafından leptinden bir yıl sonra keşfedildi. Kompleman faktör C1q'ya sekans ve yapısal benzerliği nedeniyle 30 kDa'lık adiposit kompleman ile ilişkili protein (Acrp30) olarak adlandırılmıştır (1). Keşfinden bir yıl sonra da Hu ve ark. yağ dokusundan eksprese olan, AdipoQ adını verdikleri cDNA'sını izole ettiler (2).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, bilalilanbey@hotmail.com

Adiponektin farelerde, yaklaşık olarak 30 kDa ağırlığında ve 247 amino asitten oluşurken, insanlarda 28 kDa ağırlığında ve 244 amino asitten oluşan monomerik bir glikoproteindir (1, 3). Karboksil ucundaki globüler bölge, kompleman faktör C1q, tip VIII ve X kollajenler ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dahil olmak üzere diğer proteinlere yapı olarak benzerdir (4).

Başlıca adipositlerden üretilen adiponektin, iskelet kası, kardiyomiyositler, osteoblastlar, lenfositler, adrenal bez, plasenta, testis, yumurtalık, hipofiz ve karaciğer gibi birçok yerde tespit edilmiştir (5).

İnsülin ve leptin hormonlarıyla kıyaslandığında plazmada daha yüksek düzeylerde bulunur (6). Plazma düzeyleri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha yüksektir. Erkeklerde testosteronun adiponektin sentezini baskılaması nedeniyle ergenlikte azalmaya başlar. Plazma düzeyleri yaşla birlikte artar (7). Dolaşımda, düşük moleküler ağırlıklı (LMW, trimer, 90kDa), orta moleküler ağırlıklı (MMW, heksamer, 180 kDa) ve yüksek moleküler ağırlıklı (HMW, 360-540 kDa) olmak üzere üç formda bulunur (6). Plazmada yarılanma ömrü 2.5-6 saat arasında olup diüurnal varyasyon gösterir (8).

Plazma adiponektin düzeylerini çeşitli hormon, sitokin ve transkripsiyon faktörleri etkileyebilir. İnsülin, adiponektin sentezini uyarabilir (1) veya baskılayabilir (9). Leptin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve büyüme hormonu (GH), adiponektin düzeylerini artırır (10, 11). TNF- $\alpha$  ve IL-6, adipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe ederler (9). Başlıca adipositlerde eksprese olan bir transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- $\gamma$ ), adiponektin gen ekspresyonunun ana pozitif düzenleyicisidir (12). CCAAT/enhancer-binding protein alfa (C/EBP $\alpha$ ), cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CREB) ve sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) transkripsiyon faktörleri de adiponektin sentezini uyarırlar (13).

Adiponektinin plazma konsantrasyonları, vücut yağ kütlesi ile ters orantılıdır. Obez farelerde ve insanlarda adiponektin mRNA ve plazma konsantrasyonları, normal kilolulara kıyasla azalmıştır (14). Bununla birlikte yağ dokusunun vücuttaki yerleşimine göre adiponektin düzeylerinde farklılıklar olabilir. Visseral yağ dokusu kütlesi, plazma adiponektin konsantrasyonları ile negatif ilişkili iken cilt altı yağ dokusu pozitif bir ilişki sergiler (15).

### **Reseptörleri ve Sinyal transdüksiyonu**

2003 yılında adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri ilk olarak Yamauchi ve ark. tarafından tanımlandı (16). AdipoR1 ve AdipoR2 vücudun neredeyse her yerinde eksprese edilir. AdipoR1 daha çok iskelet kasında, AdipoR2 ise karaciğer-

de daha fazla yer alır. Her iki reseptörün proteini yaklaşık %65 kadar benzerlik gösterir. Reseptörler hücre içine bakan kısmı N-terminali, dışı bakan C-terminali ve yedi transmembran alanı olan integral bir zar protein şeklindedir. Bu yapı, bilinen tüm G-protein kenetli reseptörler için bilinenlerin tam olarak tersidir (16).

AdipoR1 globüler adiponektine yüksek, tam uzunluktaki adiponektine düşük afinite gösterirken, AdipoR2 her ikisi için de afinite gösterir. Reseptörlerin adiponektin tarafından aktivasyonu, adenozin monofosfat protein kinaz (AMPK) ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (p38 MAPK) fosforilasyonunu, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör alfa (PPAR- $\alpha$ ) ligand aktivitesini artırır (16). Özellikle AdipoR1'in AMPK aktivasyonuna, AdipoR2'nin PPAR- $\alpha$  aktivasyonuna neden olduğu görülmektedir (17). Adiponektinin R1 ve R2 reseptörlerinin seramidaz aktivitesi vardır. Seramidin insülin direnci oluşturucu etkisi seramidaz aktivitesi aracılığı ile azaltılmış olur (13).

AdipoR1'in sistemik bozulması, glikoz üretiminde artışa yol açarken AdipoR2 farelerinde glikoz alımı ve insülin direnci azalmıştır. İki reseptör için knock-out fareler glikoz intoleransı ve hiperinsülinemi geliştirir (18). Sadece AdipoR1 knock-out farelerde yağ kütlesi ve insülin duyarlılığının arttığı, glikoz toleranslarının ve enerji harcamalarının azaldığı bulundu (19). AdipoR2 knock-out farelerin, yüksek yağlı beslenmenin neden olduğu obezite ve dislipidemiye dirençli olduğu ve AdipoR1'ye zıt olarak belirgin şekilde iyileştirilmiş glikoz toleransı, insülin duyarlılığı, fiziksel aktivite ve enerji harcaması sergilediği gösterilmiştir. Ancak AdipoR2'nin tüm vücut enerji metabolizmasının düzenlenmesindeki kesin rolü şu anda belirsizdir.

Hug ve ark. adiponektin için ek bir reseptör olarak T-cadherin'i tanımladı (20). T-cadherin, hücre yapışmasında rol oynayan bir glikoproteindir. Hücresel düzeyde aort, kalp veya iskelet kası gibi dokularda eksprese edilir, ancak karaciğerde hemen hemen hiç T-cadherin bulunmaz (21).

## FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

### **Karbonhidrat metabolizması ve insülin direnci**

İnsülin direnci, yüksek insülin düzeyleri ve dislipidemiyle karakterize olup obezite, metabolik sendrom ve T2DM gibi yüksek kardiyovasküler riski olan bir tablodur. Obezlerde sıklıkla T2DM gelişir. İnsülin direnci olan obezlerde ve T2DM hastalarında serum adiponektin düzeyleri düşüktür (22, 23). Buna paralel olarak düşük plazma adiponektin düzeyleri T2DM gelişmesi için bir risk faktörüdür. Çok sayıda kanıt adiponektinin insülin duyarlılığı yaptığını göstermiştir. Diyabet tedavisinde kullanılan PPARy nükleer reseptör agonistleri (tizolidindionlar) gibi

yeni anti-diyabetik moleküllerin insülin duyarlılığını artırıcı etkilerine adiponektin de bir katkıda bulunur. Pima Kızılderililerinde ve genel popülasyonda yüksek plazma adiponektin düzeyi olan kişilerde, T2DM geliştirme riskinin daha az olduğu belirtilmiştir (24, 25). Plazma adiponektin düzeyi düşük ve insülin direnci olan hastalara adiponektin verildiğinde insülin duyarlılığında artış görülür. Bunun mekanizması adiponektinin iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunda artışa, kas ve karaciğer trigliserid içeriğinde azalmaya, serbest yağ asitlerinde azalmaya, glukoneogenez enzimlerinin aktivitesinde azalmaya yol açmasına dayanır (22, 26). Yine obez farelere deneysel olarak rekombinant adiponektin enjeksiyonunun dolaşımdaki insülin seviyelerinde bir artışa ve vücut ağırlığını azalmasına neden olduğu belirtilmiştir. Adiponektin verilen lipoatrofik farelerde ise hiperglisemi ve hiper insülinemi düzelmiştir (27).

Enflamasyonun insülin direncine neden olduğu bilinmektedir. Adiponektin proenflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve IL-6 salınımını azaltarak, bunun tersine IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinleri uyararak adipoz doku enflamasyonunu azaltır (13). Böylece insülin duyarlılığı sağlanmış olur.

Seramid insülin direncini uyarır, adiponektin reseptörleri AdipoR1 ve AdipoR2'nin seramidaz aktiviteleri sayesinde insülin duyarlılığı sağlanmış olur (13).

Çalışmalar adiponektinin diyabet tedavisi için potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini vurgulamaktadır (26).

### **Lipit metabolizması**

Adiponektin knock-out fareler, uzun vadede hepatik steatoz sergiler, tersine adiponektin geni ile transfekte edilmiş fareler, düşük bir hepatik trigliserit içeriğine sahiptir. Fareler yağdan zengin bir diyetle beslendiğinde, trigliseritlerin ve lipit türevlerinin hepatik birikimini engeller. Adiponektin bunu yağ asitlerinin taşınmasını ve kas hücrelerinde  $\beta$ -oksidasyonu teşvik ederek, hepatik lipogenezini inhibe ederek ve yağ dokusunun depolama fonksiyonunu uyararak yapar. Bu nedenle, vücutta lipit düşürücü bir rol oynayarak dolaşımdaki lipit seviyelerinde bir azalmaya neden olur (5, 22).

### **Anti-enflamatuvar işlevi**

Genel olarak veriler adiponektinin T2DM, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli hastalık durumlarında anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.

Adiponektin knock-out fareler yüksek proenflamatuvar TNF- $\alpha$  düzeylerine sahiptir. Yine adiponektin düzeyleri ile bir enflamasyon belirteci olan C-reaktif protein (CRP) arasında zıt ilişki vardır (28).

Adiponektinin antienflamatuvar etkilerinin birincil hedefi makrofajlardır. Adiponektin, kısmen apoptoz indüksiyonu yoluyla miyelomonositik kök hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (29). Enflamatuvar kimokinleri bastırır, antienflamatuvar sitokin IL-10 üretimini artırır. Proenflamatuvar olan M1 makrofaj aktivasyonunu baskımlarken antienflamatuvar özellikteki M2 makrofajların çoğalmasını uyarır. M1 den M2'ye polarizasyonu teşvik eder (30).

Bazı çalışmalarda adiponektinin proenflamatuvar etkilerinden bahsedilmiş, ancak bu proenflatuvar etkilerin kısa ve geçici olduğu belirtilmiştir (31).

### **Ateroskleroza önleyici ve kardiyak koruyucu etkileri**

Endotel bariyer hasar gördüğünde adiponektin damar yapısının iyileştirilmesinde önemli rol oynar. Adiponektin damar duvarında endotelial enflamatuvar yanıtı, makrofajların köpük hücrelere dönüşmesini ve vasküler düz kas proliferasyonunu baskılar. Nitrik oksit üretimini uyarma, endotel hücre aktivasyonunu baskılama, reaktif oksijen türlerini (ROS) ve apoptozu inhibe etme, endotel hücre onarımını ve revaskülarizasyonu teşvik etme, düz kas göçünü inhibe etme ve plak kırılma-ğının modülasyonu gibi çeşitli eylemlerle vasküler koruma sağlar (32).

Adiponektin konsantrasyonları düşük olan kişilerde, ateroskleroz prevalansında iki kat artış vardır (33). Bunu tersi de geçerlidir, koroner arter hastalarında adiponektin düzeyleri azalmıştır. Yüksek adiponektin düzeylerine sahip bireyler düşük miyokard infarktüsü riski sergilerler. Adiponektin ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki glisemik ve lipit durumu gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (34).

### **Böbrek koruyucu etkisi**

Nefrotik sendromlu hastalarda adiponektin düzeyleri yüksektir. Proteinüri ile koreledir. Adiponektin düzeylerinin yüksek olma nedeninin, böbreği proteinüri ile ilişkili olan renal risklerden ve diğer risklerden koruma amacıyla olabileceği düşünülmektedir. Kronik böbrek yetersizliğinde koruyucu özelliklere sahiptir (35).

### **Bağırsak koruyucu etkisi**

Adiponektin bağırsak epitel hücrelerinin yaşamasını teşvik eder, enflamasyonu inhibe eder, goblet hücrelerinin apoptozunu azaltır ve mukusun üretimini uyarır(13).

### **Yara iyileşmesi**

Keratinositlerin proliferasyonu ve göçünü uyarır, böylece doku profilasyonu ve epitelizasyonu sağlamış olur. Adiponektin eksikliğinde yara iyileşmesinde bozulma vardır (36).

## **Kanser**

Obezitenin adiponektin düzeylerini azalttığı, adiponektinin tümör gelişimini ve tümörün neden olabileceği metabolik bozuklukları sınırlayarak kansere karşı etki gösterdiği bilinmektedir.

Adiponektin kanser hücrelerinin göçünü ve istila yeteneklerini azaltır, büyümelerini ve çoğalmalarını durdurur ve apoptozu tetikler. Adiponektinin endometriyal kanser, yumurtalık kanseri tiroid, prostat, pankreas ve kolon kanserlerini engellediği bildirilmiştir (5).

## **Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi**

Kahverengi yağ dokusu, eşleşmemiş protein 1'in (UCP1) aktivasyonu yoluyla mitokondride elektron taşınmasını ve ATP sentezini ayırarak ısı şeklinde enerji üretir. Son araştırmalar, beyaz yağ dokusundaki bir hücre alt kümesinin, "kahverengileşme" veya "grileşme" olarak bilinen bir süreçle kahverengi benzeri adipositlere dönüştürülebileceğini göstermiştir (37). Bu dönüşüm süreci, kronik soğuga maruz kalma, vasküler endotelial büyüme faktörleri, meteorin benzeri, kemik morfojenik protein 7 (BMP7), irisin ve adiponektin dahil olmak üzere çevresel ve hormonal faktörler tarafından indüklenir. Adiponektin direkt olarak UCP1 gen ekspresyonunu AMPK aktivasyonu yoluyla artırır (38).

## **Gıda alımı ve enerji giderlerinin düzenlenmesi**

Adiponektinin trimerleri ve heksamerleri (LMW), kan-beyin bariyerini geçebilirken HMW multimerleri, moleküler ağırlıklarından dolayı kan-beyin bariyerini geçemez (39). AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri hem paraventriküler hipotalamusta, hem de arkuat çekirdekte bulunur. Adiponektin açlık hormonu olarak bilinir, çünkü açlık sırasında serum konsantrasyonları artar. Yine açlıkta beyin omurilik sıvısı (BOS) adiponektin düzeyleri ile arkuat çekirdekte AdipoR1 ekspresyonu artar. Arkuat çekirdekteki adiponektin sinyali, AMPK'yi aktive ederek, beslenmeyi uyaran ve enerji tüketimini baskılayan nöropeptid Y'de bir artışa yol açar (39).

Adiponektinin gıda alımını artırma ve enerji harcamasını azaltma yeteneği, iştahı azaltmak ve enerji harcamasını artırmak için merkezi olarak hareket eden leptinin etkileriyle tamamen zıt etkilidir (13). Leptin ve adiponektinin bu karşıt eylemleri, yağ düzeyleri ve enerji harcamasının düzenlenmesi ve korunmasında adipoz doku ve beyin arasındaki haberleşmenin önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır (39).

### Anti-fibrotik etki

Adiponektin, anti-fibrotik özelliklere sahiptir. Adiponektinin anti-fibrotik etkileri, karaciğer yıldız hücrelerinin aktivasyonunu düzenleme ve enflamasyonu azaltma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Aktive edilmiş karaciğer yıldız hücreleri çoğalarak kollajen ve diğer hücre dışı matriks elemanlarını ve bağışıklık hücrelerini yaralanma bölgesine toplayan kemotaktik faktörleri salgılayarak fibrozis gelişiminde merkezi bir rol oynar. Adiponektin ayrıca hepatositlerin proliferasyonunu düzenleyerek karaciğer hasarının iyileşmesinde rol oynar (40).

Sistemik sklerozis kronik fibrotik bir deri hastalığıdır. Adiponektin düzeyleri sistemik sklerozisli hastaların serum ve derisinde azalır, bu azalma hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (41).

Adiponektin deri ve karaciğer haricinde diğer dokularda örneğin, kalp, böbrek ve akciğerde de fibrozisi inhibe eder (13).

### SONUÇ

Adiponektin, adipositler tarafından üretilen ve salgılanan bir adipokindir. Adiponektinin biyolojik etkilerine, onun reseptör alt tipleri olan AdipoR1, AdipoR2 ve T cadherin ile etkileşimleri aracılık eder. Adiponektin, çeşitli hücre tipleri üzerinde insülin duyarlılaştırıcı, antiinflamatuvar, anti proliferatif veya anti aterosklerotik etkilere ve karsinogenezin baskılanması gibi çoklu koruyucu etkilere sahiptir. İnsülin direnci, T2DM, obezite, metabolik sendrom veya kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda düzeyleri azalır.

Adiponektinin sentez ve salgılanmasını artırmak için bir dizi terapötik yaklaşım düşünülmüştür. Ancak multimerik yapısı ve yüksek serum konsantrasyonları nedeniyle faydalı terapötik konsantrasyonlara ulaşmak zor olmuştur. Adiponektinin çeşitli organ ve dokulardaki fizyolojik fonksiyonlarını taklit eden ilaçlar halen geliştirilme aşamasındadır (13).

### KAYNAKÇA

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-26749. doi:10.1074/jbc.270.45.26746
2. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10697-10703.
3. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996;120(4):803-812. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021483
4. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol.* 1998;8(6):335-338. doi:10.1016/s0960-9822(98)70133-2



5. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med.* 2020;11:136. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM\_193\_20
6. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9073-9085. doi:10.1074/jbc.M207198200
7. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes.* 2003;52(2):268-276. doi:10.2337/diabetes.52.2.268
8. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, et al. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2838-2843. doi:10.1210/jc.2002-021721
9. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(3):1084-1089. doi:10.1006/bbrc.2001.6307
10. Singh P, Sharma P, Sahakyan KR, et al. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(2):266-274. doi:10.1038/ijo.2015.181
11. Xu A, Wong LC, Wang Y, et al. Chronic treatment with growth hormone stimulates adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2004;572(1-3):129-134. doi:10.1016/j.febslet.2004.07.020
12. Gustafson B, Jack MM, Cushman SW, et al. Adiponectin gene activation by thiazolidinediones requires PPAR $\gamma$ 2, but not C/EBP $\alpha$ —evidence for differential regulation of the aP2 and adiponectin genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308(4):933-939.
13. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol.* 2011;8(3):1031-1063.
14. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83. doi:10.1006/bbrc.1999.0255
15. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;46(4):459-469. doi:10.1007/s00125-003-1074-z
16. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762-769.
17. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):15-23.
18. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* 2007;13(3):332-339. doi:10.1038/nm1557
19. Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly YM, et al. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes.* 2007;56(3):583-593. doi:10.2337/db06-1432
20. Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10308-10313.
21. Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N, et al. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology.* 2015;156(3):934-946.
22. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-946.
23. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2-11.
24. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002;360(9326):57-58. doi:10.1016/S0140-6736(02)09335-2
25. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361(9353):226-228. doi:10.1016/S0140-6736(03)12255-6



26. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-953. doi:10.1038/90992
27. Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, et al. Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia.* 2008;51(5):827-835.
28. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003;107(5):671-674. doi:10.1161/01.cir.0000055188.83694.b3
29. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96(5):1723-1732.
30. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(2):630-635. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.145
31. Luo Y, Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):120-128. doi:10.1093/jmcb/mjw012
32. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie.* 2012;94(10):2143-2149. doi:10.1016/j.biochi.2012.06.030
33. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):85-89. doi:10.1161/01.atv.0000048856.22331.50
34. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama.* 2004;291(14):1730-1737. doi:10.1001/jama.291.14.1730
35. Rutkowski JM, Wang ZV, Park AS, et al. Adiponectin promotes functional recovery after podocyte ablation. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):268-282. doi:10.1681/ASN.2012040414
36. Shibata S, Tada Y, Asano Y, et al. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol.* 2012;189(6):3231-3241. doi:10.4049/jimmunol.1101739
37. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150(2):366-376.
38. Scherer PE. The Multifaceted Roles of Adipose Tissue-Therapeutic Targets for Diabetes and Beyond: The 2015 Banting Lecture. *Diabetes.* 2016;65(6):1452-1461. doi:10.2337/db16-0339
39. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007;6(1):55-68. doi:10.1016/j.cmet.2007.06.003
40. Park P-H, Sanz-Garcia C, Nagy LE. Adiponectin as an anti-fibrotic and anti-inflammatory adipokine in the liver. *Curr Pathobiol Rep.* 2015;3(4):243-252.
41. Tomcik M, Arima K, Hulejova H, et al. Adiponectin relation to skin changes and dyslipidemia in systemic sclerosis. *Cytokine.* 2012;58(2):165-168. doi:10.1016/j.cyto.2012.02.003