

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ

Τίτλος προτεινόμενης διδακτορικής διατριβής

Η ρεζιστίνη και ο ρόλος της in vivo και in vitro σε καρδιολογικούς, διαβητικούς, παχύσαρκους ασθενείς καθώς και σε άτομα με παράγοντες κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου. Σχέση με άλλους παράγοντες φλεγμονής, ορμόνες λιπώδους ιστού, καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτη παραμέτρων οξειδωτικού στρες. Επίδραση άλλων φυσιολογικών και φαρμακευτικών παραγόντων.

Αναφορά στην βιβλιογραφία μελέτης της ρεζιστίνης

- **Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ**

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ειδικό τύπο συνδετικού ιστού στον οποίο επικρατούν λιπώδη κύτταρα (λιποκύτταρα). Οι βασικοί ρόλοι του λιπώδους ιστού είναι η αποθήκευση ενέργειας, η «μόνωση» για την αποφυγή απώλειας θερμότητας μέσω του δέρματος και η δημιουργία προστατευτικών στρωμάτων γύρω από συγκεκριμένα όργανα.^(3,4) Παράλληλά όμως τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να συμμετέχουν στην ρύθμιση λειτουργιών όπως η αναπαραγωγή, η ανοσολογική απόκριση, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ο μηχανισμός πήξης, η ινωδόλυση και η αγγειογένεση.^(5,6) Ο λιπώδης ιστός θεωρείται λοιπόν ένας ενδοκρινής αδένας ταχείας δράσης σε στενή συνεργασία με το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω της έκφρασης υποδοχέων τόσο για υποφυσιακές ορμόνες όσο και για υποθαλαμικούς εκλυτικούς παράγοντες (6,7,8)

Στα λιποκύτταρα συντίθενται κ εκκρίνονται μόρια περωτεινικής φύσης που ονομάζονται κυτταροκίνες ή λιποκίνες με αξιοσημείωτη δομική και λειτουργική ετερογένεια. Ορισμένοι από αυτούς είναι ο TNF-α, IL-6, MCP-1, πρωτείνες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος (adispin), πρωτείνες που εμπλέκονται στην αιμόσταση (PAI-1, TF), την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (αγγειοτενσινογόνο), την ομοιόσταση της γλυκόζης (αδιπονεκτίνη), την ρύθμιση της

πρόσληψης τροφής (λεπτίνη), την αγγειογένεση (VEGF), αλλά και πλήθος άλλων ουσιών (όπως η ρεζιστίνη, visfatin, apelin).^(12,13,14)

Όμως σε κατάσταση παχυσαρκείας το ισοζύγιο της παραγωγής αυτών των ουσιών διαταράσσεται. Στην παχυσαρκία ο λιπώδης ιστός γίνεται δυσλειτουργικός, με αποτέλεσμα να καταλήγει στην υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών λιποκινών και σε χαμηλότερη παραγωγή αντιφλεγμονωδών λιποκινών.^(13,14) Οι μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας, συχνά αναφερόμενες ως μεταβολικό σύνδρομο, αποτελούνται από αντίσταση στην ινσουλίνη, διατάραξη της ανοχής της γλυκόζης και διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και πρόωρη καρδιακή νόσο.^(15,16,17)

• ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ

Μια από τις κύριες ουσίες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό και και μακροφάγα στον άνθρωπο είναι η ρεζιστίνη. Τρεις είναι οι φυσιολογικοί ρόλοι που έχουν προταθεί για την ρεζιστίνη :

- 1) συμμετοχή στη ρύθμιση του μεταβολισμού γενικά και ειδικότερα αυτού της γλυκόζης και ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη
- 2) στο μηχανισμό της λιπογένεσης και
- 3) συμμετοχή σε φλεγμονώδεις διεργασίες.^(20,21)

Ο όρος ρεζιστίνη αρχικά προτάθηκε λόγω του ρόλου της στην αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ η συγκέντρωσή της στον ορό κυμαίνεται από 7-22 ng/ml. Η ρεζιστίνη ανήκει στην οικογένεια των πλουσίων σε κυστεΐνη πρωτεϊνών, που ονομάζονται RELMs (resistin-like molecules). Η ανθρώπινη ρεζιστίνη αποτελείται από 108 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 12,5 kDa.^(27,28,29)

Η έκφραση της ρεζιστίνης αυξάνεται σε απάντηση στην αυξητική ορμόνη, την υπεργλυκαιμία, τη δεξαμεθαζόνη, την ενδοθηλίνη-1, τον PPAR α , τις ανδρικές γεννητικές ορμόνες, το νευροπεπτίδιο Υ και τη γήρανση, ενώ μειώνεται σε απάντηση στην ινσουλίνη, τον αυξητικό παράγοντα της ινσουλίνης, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τις θειαζολιδινενδιόνες, την επινεφρίνη, την ισοπροτερενόλη και τον PPAR γ που αναφέρθηκε παραπάνω.^(38,43) Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συγκέντρωση της ρεζιστίνης στις γυναίκες.^(38,39,44)

Η ρεζιστίνη είναι πιθανό να εμπλέκεται στην συναίσθηση της διατροφικής κατάστασης καθώς τα επίπεδα του mRNA της ρεζιστίνης είναι μειωμένα κατά τη διάρκεια νηστείας και αυξημένα μετά από κατανάλωση τροφής, ακολουθώντας την συγκέντρωση τόσο της γλυκόζης όσο και της ινσουλίνης.^(46,47) Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως η ρεζιστίνη εμπλέκεται επίσης και στον έλεγχο της προσλαμβάνουσας τροφής. Έχει αναφερθεί πως η ρεζιστίνη εκφράζεται επίσης στον υποθάλαμο και είναι ικανή να ενεργοποιήσει τους νευρώνες του υποθαλάμου. Έχουν βρεθεί στοιχεία που υποδεικνύουν την ρεζιστίνη ως ένα πιθανό παράγοντα που εμπλέκεται σε διατροφικές διαταραχές (ανορεξία) που πηγάζουν από τον υποθάλαμο, ομοίως με την λεπτίνη και την ινσουλίνη.^(48,49,50)

Μερικές μελέτες συσχετίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη με τα επίπεδα ρεζιστίνης, άλλες όμως δεν διαπιστώνουν κάποια συσχέτιση. Υπάρχουν προς το παρόν πολλά ερωτήματα και λίγες απαντήσεις σχετικά με το ρόλο της ρεζιστίνης στον μεταβολισμό. Επιπλέον η σημασία της ρεζιστίνης στο πλάσμα και η συσχέτιση της με άλλες βιολογικές παραμέτρους παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστη.^(45,61,62)

Η συγκέντρωση της ρεζιστίνης στο πλάσμα φαίνεται να είναι επίσης αυξημένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με τα επίπεδα της ρεζιστίνης να σχετίζονται ευθέως με την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός που υποδεικνύει μια συσχέτιση της ρεζιστίνης με την καρδιακή ανεπάρκεια.^(24,25,26)

Σύγχρονες μελέτες φανερώνουν πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ρεζιστίνης και της καρδιακής νόσου.^(47,48,49,63) Για παράδειγμα, σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο βρέθηκαν υψηλά επίπεδα ρεζιστίνης. Ποιος είναι ο ρόλος στην εξέλιξη της νόσου παραμένει άγνωστο, αν και σε ασθενείς με αθηροθρομβωτικό εγκεφαλικό, τα αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο θνησιμότητας εντός 5 ετών.^(50,51,64) Η συγκέντρωση της ρεζιστίνης στο πλάσμα φαίνεται να είναι επίσης αυξημένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με τα επίπεδα της να συσχετίζονται με την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας.^(72,75,76) Αν και αυτές οι μελέτες δεν δείχνουν σχέση αιτίας – αιτιατού, ωστόσο αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα φαίνονται να είναι ένας δείκτης πτωχής πρόγνωσης σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους.^(52,63,64,65)

Η έκφραση της ρεζιστίνης διεγείρεται από τον TNF-α και IL-6 και οι δυο αυτοί είναι αυξημένοι στην παχυσαρκία, γεγονός που προσφέρει μια εξήγηση για τα αυξημένα επίπεδα της ρεζιστίνης στην παχυσαρκία. Η ρεζιστίνη αυξάνει την απελευθέρωση της ενδοθηλίνης-1, η οποία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η ρεζιστίνη επίσης αυξάνει την έκφραση του VCAM-1 και MCP-1, και οι δύο εκ των οποίων εμπλέκονται σε πρόωρο σχηματισμό αθηρωμάτωσης. Έχει επίσης φανεί πως υψηλά επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης υπέρτασης σε μη διαβητικές γυναίκες.^(69,70,72)

Οι πιθανές θεραπευτικές δυνατότητες αυτών των λιποκινών στην αντιμετώπιση της αντίστασης στην ινσουλίνη, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την παχυσαρκία, τις διαταραχές στην διατροφή, στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης καθώς και στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 1 και 2 είναι ακόμα υπο διερεύνηση. Είναι όμως ένα ελπιδοφόρο πεδίο δράσης.

Σκοπός της μελέτης μας είναι να αξιολογηθούν τα επίπεδα της ρεζιστίνης σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, σε διαβητικούς ασθενείς, σε παχύσαρκους και σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, ώστε να διπιστωθεί αν υπάρχει κάποια σύνδεση με την διάγνωση, την πρόγνωση, την εξέλιξη ή θεραπεία της νόσου τους. Να αναζητήσουμε πιθανή σύνδεση με άλλους φυσιολογικούς ή φαρμακευτικούς παράγοντες στις ανωτέρω νόσους. Να παρατηρήσουμε αν άλλοι παραγοντες in vitro και in vivo μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της ρεζιστίνης ή την εξέλιξη της νόσου.

Μεθοδολογία του ερευνητικού έργου

1. Επιλογή ασθενών

- Επιλογή ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (n=30) χωρίς παχυσαρκία ή μεταβολικό σύνδρομο και χωρίς διάγνωση διαβήτη
- Επιλογή ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II χωρίς καρδιακή νόσο και παχυσαρκία (n=30)
- Επιλογή ασθενών με παχυσαρκία χωρίς διαβήτη ή καρδιακή νόσο (n=30)

- Επιλογή ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο χωρίς διάγνωση καρδιακής νόσου, διαβήτη, και έκδηλης παχυσαρκίας (n=30)
- Επιλογή ασθενών με διατροφικές νόσους (βουλιμία, νευρική ανορεξία)
- Επιλογή υγιών ατόμων σε ηλικιακό εύρος αντίστοιχο της ομάδας των ασθενών (n=30)

2. Αιματολογικός έλεγχος

Γενικό αιματολογικό (γενική αίματος, ταχύτητα καθίζησης, CRP), γενικό βιοχημικό έλεγχο (ηλεκτρολύτες, σάκχαρο νήστις, γλυκοζυωμένη αιμοσφαιρίνη, ουρία κρεατινίνη, τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση). Εκτίμηση λιπιδαιμικού προφίλ. Εκτίμηση αιμοστατικού ελέγχου. Επίσης μέτρηση επιπέδων ρεζιστίνης* (Elisa).

3. Μέτρηση οξειδωτικού στρες (συσκευή serinth)*

Στο οξειδωτικό στρες παρατηρείται μη ελεγχόμενη οξείδωση των βιομορίων από εξωγενείς πηγές (υπεριώδη ακτινοβολία, όζον ή περιβαλλοντική μόλυνση) καθώς και ενδογενείς παράγοντες (ROS – Reactive Oxygen Species). Οι μετρήσεις θα γίνουν με την χρήση της συσκευής Serinth στο εργαστήριο φυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.

4. Έλεγχος αιμόστασης και αντίστασης στην ινσουλίνη

Μέτρηση των βασικών παραμέτρων της αιμόστασης (screening test) και μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη

5. Έλεγχος επίδρασης φαρμακευτικής αγωγής

Θα παρατηρηθεί αν τυχόν φαρμακευτική αγωγή έχει κάποια επίδραση στα επίπεδα της ρεζιστίνης και ποια σε σχέση με άτομα της ίδιας ομάδας που δεν λαμβάνουν αντίστοιχη αγωγή καθώς επίσης και με άτομα της ομάδας του υγιούς πληθυσμού.

6. Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών δεικτών.

7. Ειδικά συσχέτιση ρεζιστίνης, φλεγμονωδών και αιμοστατικών παραμέτρων.

Οι συχέτισεις των επιπέδων θα γίνουν στις ομάδες ασθενών ει δυνατόν πριν και μετά την αιτιολογική εκάστοτε αγωγή.

8. Στατιστική επεξεργασία.

Στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων θα ληφθούν υπόψιν δημογραφικά στοιχεία όπως η ηλικία κ το φύλο κάθε ατόμου προκειμένου να διαπιστώσουμε τυχόν επίδραση αυτών των παραμέτρων.

9. Χρονική δομή του ερευνητικού έργου

Αρχικά γίνεται διαχωρισμός και αξιολόγηση των ομάδων των ασθενών.

Κατόπιν ανάλογα γίνονται οι μετρήσεις ανά ομάδα αρχικά και ει δυνατόν μετά την έκβαση των εκάστοτε θεραπευτικών διεργασιών. Τα δύο πρώτα χρόνια θα χρησιμεύσουν για την σωστή συλλογή δειγμάτων αίματος.

Κατόπιν όλα τα δείγματα θα μετρηθούν για τις ανωτέρω παραμέτρους ώστε να αξιολογηθούν στατιστικά ως ομάδες και ως σύνολο.

10. Αναμενόμενα αποτελέσματα

Αναμένουμε να υπάρξουν στατιστικές διαφορές σε ορισμένες ομάδες σε σχέση με τους υγιείς και μεταξύ τους, ώστε να προκύψει σαφής αιτιολογική συσχέτιση της ρεζιστίνης με ορισμένες παθολογίες ώστε να διασαφιστεί περισσότερο ο βιολογικός της ρόλος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καρμύρης Κωνσταντίνος, Διαταραχές του λίπους και ο ρόλος των ορμονών της ενεργειακής ομοιόστασης σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο, 2009.
2. Fruhbeck G., Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol* 2008; 456:1-22
3. Cypess AM , Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine AB., Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolondy GM, Kahn CR : Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1509-1517.
4. Dani C., Embryonic stem cell-derived adipogenesis. *Cells Tissues Organs*, 1999; 165: 173-180.
5. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002; 8: 442-447.
6. Urs S, Smith C., Cambell B., et al. Gene expression profiling in human preadipocytes and adipocytes by microarray analysis., *J Nutr* 2004; 134: 762-770.
7. Shaffler A, Scholmerich J, Buechler C. The role of adipose tissue as an inflammatory organ in human disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 449-467.
8. Shaffler A, Scholmerich J, Buechler C. The role of adipotropins and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 374-383.
9. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. 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: 211-217.
10. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1769-1808.

11. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages : induction of diapedesis by human mature adipocytes, *Diabetes* 2004; 53: 1285-1292.
12. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage . Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9850-9855.
13. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nat Med* 2004; 10: 126-127.
14. Shaffler A, Scholmerich J, Buechler C. Mechanisms of disease : adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in intestinal and mesenteric disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2:273-280.
15. Bray GA, Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 2583-2589.
16. Parati G, Narkiewicz K, Sleep apnea : epidemiology, pathophysiology and relation to cardiovascular risk. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293:1671-1683.
17. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB, The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. 2003, *J Clin Invest* 95: 2111-2119.
18. Wellen KE, Hotamisligil, Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue, 2003, *J Clin Invest* 112:1785-1788.
19. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, Obin MS. Adipocyte death, adipose tissue remodeling and obesity complications. 2007, *Diabetes* 56:2910-2918.
20. Neda Rasouli, Philip A. Kern, Adipocytokines and the metabolic complications of obesity, 2008, *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11):564-573.
21. Stokkova A., Resistin and visfatin : regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity, 2010, 44:25-36.

22. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS :A cystein-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 276:11252-11256. 2001.
23. Liu F, Fan HQ, Wang B, Zhang M, Gu N, Fei L, et al. A paradox : insulin inhibits expression and secretion of resistin which induces insulin resistance. *World J Gastroenterol* 14:95-100, 2008.
24. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-312, 2001.
25. Vazquez MJ, Gonzalez CR, Varela L, et al, Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional-dependent fashion. *Endocrinology* 149:4534-4543, 2008.
26. Tovar S, Nogueiras R, Tung LY, Castaneda TR, et al, Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *Eur J Endocrinol* 153, 2005.
27. Lampropoulos L.G, Salpigktis I.S. Resistin : new hormone of adipose tissue. *Hellen Diabetol Chron*, 2007; 3:186-189.
28. Degawa-Yamauchi M, Bovenkert JE, Juliar B, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5452-5.
29. Shuldiner AK, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345:1345-6.
30. Youn B-S, Yu KY, Park HJ, et al. Is resistin responsible for diabetes in human? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:150-60.
31. Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin functional implications. *Gene* 2003; 305:27-34.
32. McTernan PG, Fisher FM, Valmasakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes : regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin

on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:6098-06.

33. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004;255:439-47

34. Τσόχατζης Εμμανουήλ. Επίπεδα λιποκινών σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, 2008.

35. Sanquar AJ. Insulin resistance and tissue repair : a fatological phenomenon. *Gastroenterology*, 2003;125:1886-9

36. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance : a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42:987-1000.

37. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.

38. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 309:286-290.

39. Silswal N, Sigh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulate the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 334:1092-1101.

40. Bertolani C, Faili P, Batarell R, Milani S, et al. Resistin as a intrahepatic cytokine : overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Path*, 2006; 169:2042-2053.

41. Lee et al. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17:613-620.

42. Adrych K, Smoczynski M, Sledzinski T, et al. Increased serum resistin concentration in patients with chronic pancreatitis : possible cause of pancreatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol*, 2008.

43. Almedhed K, Castren H, Bokarewa M. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2008.
44. Bokarewa M, Nagaev I, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005; 174:5789-5795.
45. Migita K, Maeda Y, Kimura H, et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24:698-701.
46. Morris Karmazyn, Daniel M. Purdham, Venkatesh Rajapurohitam, Asad Zeidan. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. 2008; 79:279-286.
47. Wang BW, Hung HF, Chang H, Kuan P, Shyu KG. Mechanical stretch enhances the expression of resistin gene in cultured cardiomyocytes via tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol*, 2007; 293:2305-2312
48. Gao J, Chang CC, Chen Z, Wang H, Xu X, et al. Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43:601-609.
49. Nele Maenhaut , Johan Van de Voorde. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine*, 2011; 9:25.
50. Hajer GR, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Eur Heart J*, 2008; 29:2959-2971.
51. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflugers Arch*, 2007; 455:479-492.
52. Dick GM, Katz PS, Farias M, et al. Resistin impairs endothelium-dependent dilation to bradykinin, but not acetylcholine in the coronary circulation. *Am J Physiol Heart* 2006; 291:2997-3002.

53. Varma V, Yao-Borengasser A, Bodles AM, Rasouli N, et al. Thrombospondin-1 is an adipokine associated with obesity, adipose inflammation, and insulin resistance. *Diabetes*, 2008; 57:432-439.
54. Esemuede N, Lee T, Pierre-Paul D, Sumpio BE, Gahtan V. The role of thrombospondin-1 in human disease. *J Surg Res*, 2004; 122:135-142.
55. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004; 350:664-71.
56. Bajaja M, Suraamornkal S, Hardies LJ, Pratipanawar T, De Fronzo RA. Plasma resistin concentrations, hepatic fat content and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004; 28:738-9.
57. Verma S, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction, *Circulation* 2003;108:736-740
58. .Some resistin Cell models and their application for studying adipogenic differentiation in relation to obesity, a review. *International journal of molecular sciences*. FR Ruiz-Ojeda, 2016.
59. Improved methodologies for the study of adipose biology. Insights gained and opportunities ahead. *Journal of lipid research*, 2011.
60. .Techniques for studying adipocytes. GJ Hausman, *Journal for stain technology*, 2009.
61. Adipose tissue as an endocrine organ. An update on pro-inflammatory and anti-inflammatory environment. *Prague Medical Report*, 2015.
62. .Adipokines and cardiovascular disease. A comprehensive review. Smekal and Vaclavik, 2017.
63. .Genetic determination of serum levels of diabetes-associated adipokines. Schleinitz, 2015.

64. Resistin. A new hormone that links obesity with type 2 diabetes, Berger, BMJ, 2001.
65. Human resistin gene, obesity and type 2 diabetes. Mutation analysis and population study. F Sentinelli et al, 2002.
66. Resistin. Functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. MS Jamaluddin et al, 2012
67. Ailhaud G: Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. C R Biol 2006;329(8):570- 7
68. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, Lönnqvist F, Lindholm B, Nordfors L, Alvestrand A, Stenvinkel P: Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. Kidney Int 2006;69(3):596604
69. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS: Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. Cardiovasc Res 2006;69(1):76- 85
70. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S: Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. Clin Sci (Lond) 2005;109(3):243- 56
71. Prins JB: Adipose tissue as an endocrine organ. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002;16(4):639- 51
72. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. Korean J Intern Med. 2017
73. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies.
74. Resistin is a prognostic factor for death in type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2018
75. Association between serum resistin, adiposity measures and inflammatory makers in women without cardiovascular diseases. Send to Chem Phys Lipids. 2018

76. Resistin-Can it be a new early marker for prognosis in patients who survive after a cardiac arrest? A pilot study. PLoS One. 2019

77. Adipokines in rheumatoid arthritis. Adv Rheumatol. 2018