

# Vetweefsel: een intelligent weefsel

Thierry Mouraux\*

## Samenvatting

Veel researchgroepen proberen een beter inzicht te krijgen in de fundamentele mechanismen die een rol spelen bij de regeling van de energiebalans (ponderostaat). Studies tonen aan dat vetweefsel een complex endocrien orgaan is dat communiceert met de hersenen en de perifere weefsels, door secretie van leptine en andere adipokines. De lijst van die laatste wordt elk jaar langer. Een sleutelhormoon bij insulineresistentie, het metabool syndroom en type 2-diabetes is adiponectine. Obesitas wordt gekenmerkt door een chronische ontstekingsstoestand, wat kan worden aangetoond door meting van het hs-CRP en andere cytokines. De huidige therapeutische research is vooral gericht op adiponectine en de receptoren daarvan.

## Inleiding

De incidentie van obesitas bij kinderen stijgt exponentieel, hoofdzakelijk door een verandering van onze manier van leven (slechte eetgewoonten en onvoldoende lichaamsbeweging) (1). Er is nood aan goede preventieve strategieën (2). De **insulineresistentie** bij obesitas is een belangrijk risico van type 2-diabetes en hart- en vaatziekten, waarvan de prevalentie onrustbarend toeneemt. De moleculaire basis van die associatie is nog niet

Keywords: adiponectin – obesity – children – C-reactive protein – adipose tissue – adipokines – thiazolidinediones

helemaal duidelijk. Het vetweefsel dient als opslagplaats voor triglyceriden (TG) en de afgifte van vrije vetzuren (VVZ) en glycerol, in respons op variaties van de vraag naar energie. Maar is het vetweefsel een multifunctioneel orgaan of een groep van meerdere organen? Het vetweefsel draagt bij tot de regeling van de energiehomeostase, het glucose- en het vetmetabolisme, vasculaire complicaties en de immuun-

1q en vormt een karakteristiek homomultimeer (**Figuur 1**). Vanuit een monomere structuur worden trimeren gevormd, daarna hexameren en vervolgens multimeren met een hoog moleculair gewicht (*High Molecular Weight*: HMW). De monomere eenheid is een eiwit van 247 aminozuren dat uit vier domeinen bestaat, waaronder een globulair C-terminaal uiteinde en een collageenachtig N-terminaal uiteinde

**Adiponectine is een essentieel hormoon bij obesitas, insulineresistentie, type 2-diabetes en hart- en vaatziekten**

respons. Het scheidt vele biologisch actieve adipokines af (**Tabel 1**). Sommige werken via endocriene weg, andere via autocriene of paracriene weg. Hun secretie hangt af van variaties van de vetmassa. Ze spelen een rol in de pathogenese en de complicaties van obesitas, cachexie en lipoatrofie. De best onderzochte adipokines zijn: adiponectine, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukine 6 (IL-6), leptine, resistine, adipsine, plasminogeenactivatorinhibitor (PAI-1), de VVZ...

## Adiponectine

### Algemene structuur

Adiponectine is een essentieel hormoon bij obesitas, insulineresistentie, type 2-diabetes en hart- en vaatziekten (3, 4). Het werd in de jaren 1995-1996 ontdekt door 4 onderzoeksgroepen (5-8), behoort structureel tot de familie van complement

(**Figuur 2**). De globulaire vorm alleen komt maar in beperkte mate voor in het plasma (9). Adiponectine verhoogt het vermogen van insuline om de gluconeogenese in de lever te remmen en daarbij spelen hydroxylering en glycosylering van de vier lysineresidu's van het collageenachtige domein een belangrijke rol (10).

De adiponectine-HMW-vorm is de biologisch actiefste vorm. De **verhouding adiponectine-HMW over totale adiponectine** is de beste merker van insulineresistentie, metabool syndroom en type 2-diabetes (11). Bij de mens is de totale plasma-adiponectineconcentratie 5 tot 30  $\mu\text{g/ml}$ .

Adiponectine wordt alleen afgescheiden door het vetweefsel. De plasma-adiponectinespiegels zijn significant lager bij

\* Kliniek voor diabetologie, HUDERF, ULB, Brussel

obesitas, het metaboolyndroom, type 2-diabetes, hart- en vaatziekten en hypertensie. De spiegels zijn lager bij mannen dan bij vrouwen en verschillen naargelang van het ras. Lage adiponectineconcentraties worden gemeten bij de follow-up van pasgeborenen met intra-uteriene groeiretardatie (11); die laatste predisponeert tot type 2-diabetes. De plasmaconcentraties van adiponectine zijn verlaagd bij allerlei toestanden die gepaard gaan met insulineresistentie (Figuur 3).

## Werkingsmechanismen

### **Insulinesensibiliserende effect**

Het insulinesensibiliserende effect van adiponectine werd voor het eerst beschreven in 2001 (9, 13, 14). Bij insulineresistente muizen met diabetes en lipoatrofie verlagen fysiologische doses van adiponectine de insulineresistentie significant (13). Intraveneuze injectie van adiponectine bij muizen verlaagt tijdelijk de basale glykemie door remming van de neoglucogenese (14, 15).

Bij de mens vermindert adiponectine de insulineresistentie via verschillende mechanismen:

- adiponectine verlaagt het TG-gehalte in de weefsels. Een toename van de TG in de weefsels vermindert de activiteit van fosfatidylinositol-3-kinase (PI-3K), een enzym dat door insuline wordt gestimuleerd en translocatie van de glucosetransporter GLUT4 naar de plasmamembraan in de hand werkt;
- adiponectine verhoogt de verbranding van VVZ door activering van *Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\alpha$*  (PPAR $\alpha$ ) en vermindert zo de triglyceriden in de weefsels;
- adiponectine activeert het adenosine-monofosfaatkinase (AMP-kinase), wat de  $\beta$ -oxidatie stimuleert (daling van de TG in de weefsels) en ook de translocatie van de GLUT4-transporters naar

**Tabel 1: Factoren die door het vetweefsel worden afgescheiden (28).**

Endocriene factoren of factoren verbonden met de groei of het metabolisme	Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) IGF-bindende proteïnen Transforming Growth Factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) Nerve Growth Factor Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Geslachtssteroiden Cholesterolestertransferproteïne (CETP) Apolipoproteïne (RBP) Retinolbindende proteïne (RBP) Glucocorticoiden Acylation Stimulating Protein (ASP) Leptine Resistine Adiponectine
Immunologische factoren	Complementcomponenten: C, factor B en factor D (adipsine) Serum Amyloid A (SAA) C-reactive protein (CRP) Haptoglobine Metallothioneïne Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) Interleukine (IL)-1 $\beta$ , 6, 8, 10, 17D en 18 Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)
Cardiovasculaire factoren	Atriale natriuretische peptide (ANP) Prostacycline, prostaglandine E2 Pigmented Epithelium-Derived Factor (PEDF) Monobutyryne Renine, angiotensinogeen, angiotensine I en II Plasminogeenactivatorinhibitor-1 (PAI-1)
Enzymen	Lipoproteïnelypase (LPL) Cytochroom P450-dependent aromatase Angiotensineconverterend enzym (ACE) 17 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase (17 $\beta$ HSD) 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase (11 $\beta$ HSD)

de plasmamembraan. AMP-kinase van de lever wordt enkel geactiveerd door de volledige vorm van adiponectine, terwijl AMP-kinase van de spieren zowel door de volledige als door de globulaire vorm kan worden geactiveerd.

### **Atheroscleroseremmend effect**

Adiponectine gaat atherosclerose en de vorming van atheroomplaten op twee manieren tegen:

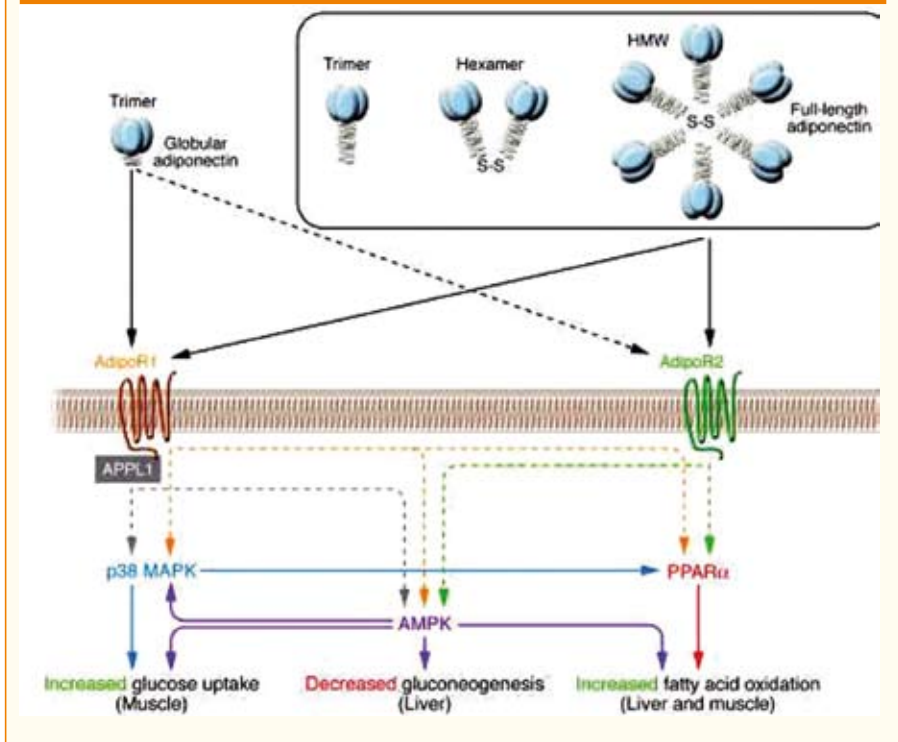
- remming van de expressie van inflammatoire cytokines (nucleaire factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), TNF $\alpha$ ...) en adhesiemoleculen (E-selectine, intracellulair adhesiemolecule-1...);

- onderdrukking van de opname van geoxideerde LDL-cholesterol door macrofagen.

### Genetische aspecten

Het gen van adiponectine bevindt zich op chromosoom 3q27, dat gelinkt is aan het metaboolyndroom en type 2-diabetes. In verschillende etnische groepen is er een polymorfisme van dat gen, dat leidt tot hypoadiponectinemie en insulineresistentie. Afwijkingen bij de vorming van adiponectinemultimeren veroorzaken ook een paradoxaal klinisch beeld van hypoadiponectinemie, hoewel de plasmaconcentratie normaal is.

Figuur 1: Multimere structuur van adiponectine en werkingsmechanismen (3).



Adiponectinereceptoren

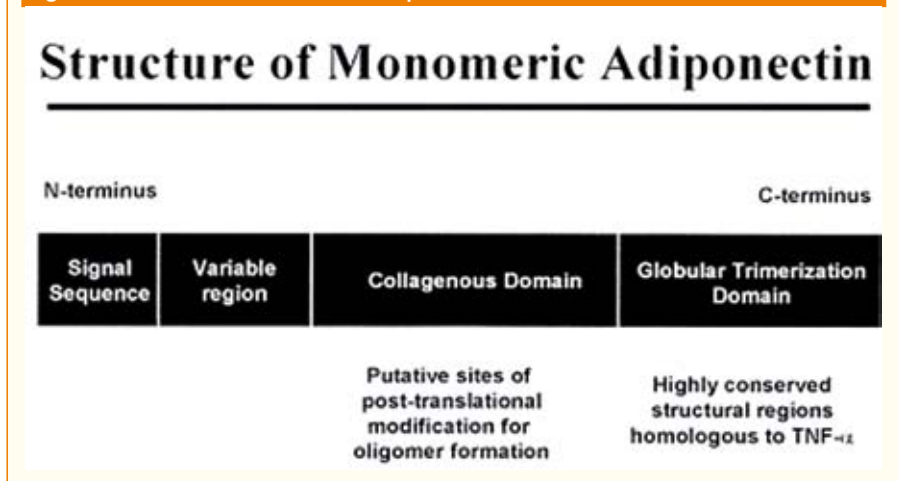
De twee types van adiponectinereceptoren (AdipoR1 / AdipoR2) (Figuur 1) komen voor in veel weefsels, maar vooral in de spieren. De globulaire vorm van adiponectine bindt met minder affiniteit aan adipoR2. AdipoR1 heeft een even goede affiniteit voor de volledige als voor de globulaire vorm van adiponectine. Stimulatie van die receptoren heeft een positief effect op het AMP-kinase, PPARα, de oxidatie van vetzuren en de glucoseopname. Hyperinsulinisme vermindert de expressie van de receptoren op de membraan.

Conclusie en therapeutische implicaties

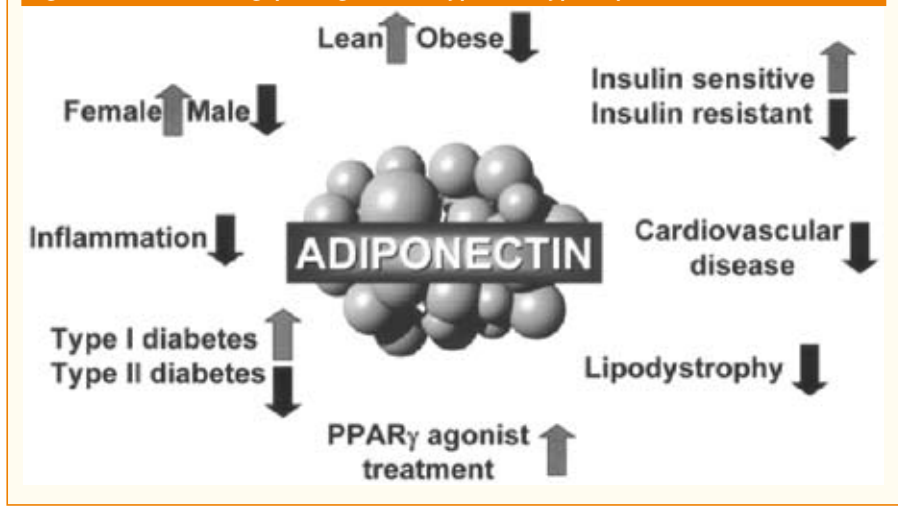
Hypoadiponectinemie is te wijten aan omgevingsfactoren die obesitas in de hand werken, en genetische factoren (Figuur 4). Hypoadiponectinemie speelt een cruciale rol in de pathogenese van insulineresistentie, het metabool syndroom, type 2-diabetes en atherosclerose. Aangezien hyperinsulinisme ook de werking van adiponectine vermindert, ontstaat een vicieuze cirkel. Bij de behandeling van die aandoeningen moet worden gestreefd naar een positieve regeling van de plasmaconcentraties van adiponectine en/of van zijn receptoren.

De thiazolidinedionen (TZD's), een nieuwe klasse van insulinesensibiliserende middelen, stimuleren de PPARγ-receptoren in de kernen van het vetweefsel, waardoor de plasmaconcentratie van adiponectine stijgt en de concentraties van vrije vetzuren, TNF-α en resistine dalen. Daardoor daalt de insulineresistentie in de spieren en de lever. Bovendien verminderen TZD's de neoglucogenese in de lever (Figuur 5). TZD's worden momenteel onderzocht bij kinderen en adolescenten. Ze blijken geen bijwerkingen te veroorzaken (16, 17). Ook wordt nog nagegaan welke rol het endocannabinoidensysteem speelt bij de regeling van adiponectine (18).

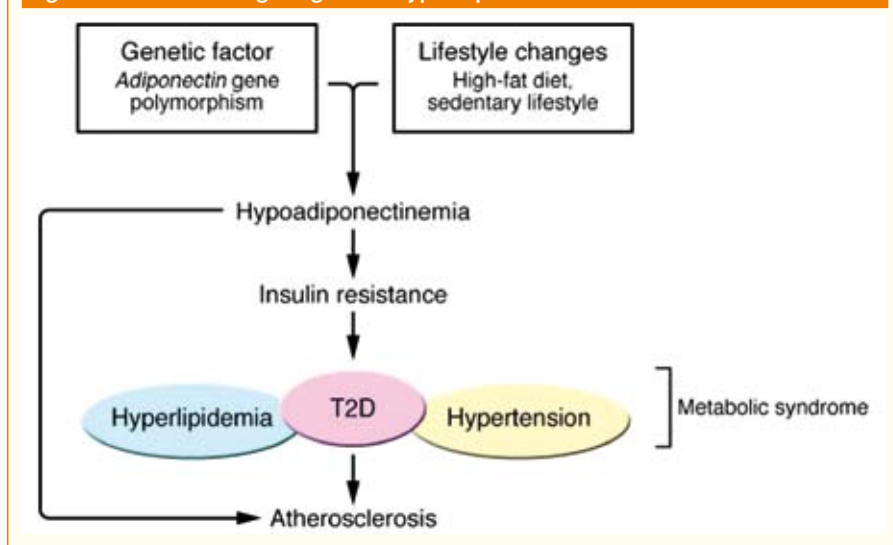
Figuur 2: Homomere structuur van adiponectine (4).



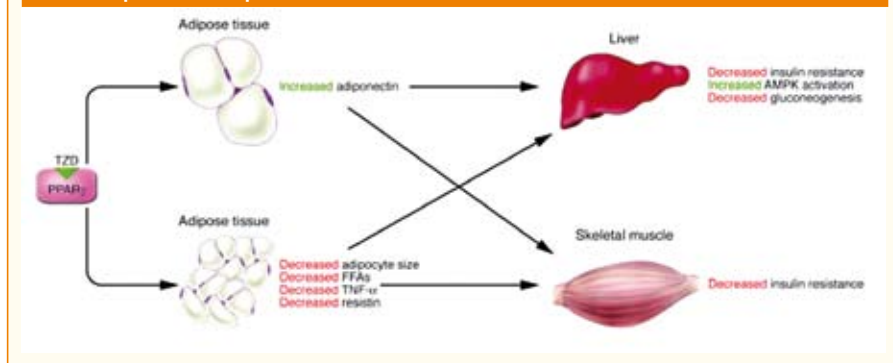
Figuur 3: Factoren die gepaard gaan met hyper- en hypoadiponectinemie (11).



**Figuur 4: Oorzaken en gevolgen van hypoadiponectinemie (3).**



**Figuur 5: Werkingsmechanisme van thiazolidinedionen: adiponectinedependent – niet-adiponectinedependent (3).**



## Inflammatoire adipokines

Mensen met obesitas, die gemakkelijker een metabool syndroom en type 2-diabetes ontwikkelen, hebben hogere serumconcentraties van ontstekingsmarkers afkomstig van het vetweefsel: de inflammatoire adipokines (19).

### C-reactive protein

CRP is een acutefase-eiwit, dat vooral door de lever wordt gesynthetiseerd. Het CRP-gehalte is verhoogd bij obesitas (20). Er werd een zeer gevoelige techniek ontwikkeld om het CRP (hs-CRP) te meten, om een lichte, maar significante en reproduceerbare stijging te kunnen detecteren (21). Het hs-CRP vertoont een negatieve correlatie met de insulinegevoeligheid. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat

ontstekingsverschijnselen een belangrijke rol spelen in de pathogenese van type 2-diabetes. Er is een negatieve correlatie tussen het hs-CRP-gehalte en de adiponectineconcentratie in het onder-

**Adiponectine gaat atherosclerose en de vorming van atheroomplaten tegen door remming van de expressie van inflammatoire cytokines en adhesiemoleculen en door de opname van geoxideerde LDL-cholesterol door macrofagen te verminderen.**

huidse vetweefsel bij mensen met coronaire atherosclerose (22). Studies hebben aangetoond dat een hoog hs-CRP-gehalte kan worden gebruikt als predictor van hart- en vaatziekten. Hoge concentraties werden gemeten bij patiënten met type 2- of type 1-diabetes (21). Er is voorgesteld om statines en aspirine voor te schrijven om het hs-CRP-gehalte te verlagen (23).

### Tumor necrosis factor $\alpha$

Adipocyten van mensen met obesitas scheiden meer TNF- $\alpha$  af (24). TNF- $\alpha$  verhoogt de insulineresistentie door fosforylering van de insulinerceptor (25). TNF- $\alpha$  remt de insulinesecretie en stimuleert de apoptose van de  $\beta$ -cellen (26). Doordat TNF- $\alpha$  een invloed uitoefent op veel metabole processen en systemische toxiciteit heeft, is die factor geen goed therapeutisch doelwit.

### Interleukine-6

Het visceraal vetweefsel scheidt 30% van de serumconcentratie van IL-6 af. De secretie en de concentratie van IL-6 zijn positief gecorreleerd met de vetmassa, de insulineresistentie en de hyperlipidemie. IL-6 heeft echter een tegengesteld effect op het centrale zenuwstelsel, waar het vermagering veroorzaakt. Gezien die antagonistische effecten is ook IL-6 een slecht therapeutisch doelwit (24).

## Andere adipokines

De rol van vele andere adipokines is min of meer goed gedocumenteerd bij obesitas, het metabool syndroom en type 2-diabetes. Sommige zijn al lang bekend, andere werden nog maar recentelijk ontdekt en worden nog verder onderzocht.

### Leptine

Leptine is een eiwit van 16kDalton, dat gecodeerd wordt door het Ob-gen. Leptine wordt afgescheiden door het vetweefsel en werkt vooral in op de hypothalamus. De leptinespiegel is evenredig aan de hoeveelheid vetreserve van het lichaam. Leptine oefent zijn effect vooral uit op het

verzadigingsgevoel en de controle van de eetlust op centraal niveau. Het remt de activiteit van de neuronen die neuropeptide Y (NPY) en *Agouti-Related Peptide* (AgRP) bevatten, en verhoogt de activiteit van de neuronen die het alfa-melanocytenstimulerend hormoon ( $\alpha$ -MSH) uitdrukken. Experimentele injectie van NPY in de hersenen van een proefdier stimuleert de eetlust, terwijl vernietiging van de NPY-neuronen anorexia veroorzaakt.  $\alpha$ -MSH is ook een belangrijke mediator van het verzadigingsgevoel.

Maar in de  $\beta$ -cellen remt leptine de insulinesecretie. Er bestaat een terugkoppelingsmechanisme, de 'vetweefsel-insulineas', waarbij insuline de secretie van leptine verhoogt, dat dan de secretie van insuline afremt. Een mogelijke **leptine-resistentie**, waarbij de terugkoppeling is verstoord, zou verantwoordelijk zijn voor hyperleptinemie en hyperinsulinemie bij type 2-diabetes. De hyperleptinemie die wordt waargenomen bij mensen met obesitas, zou de  $\beta$ -cellen gevoeliger kunnen maken voor de schadelijke effecten van glucotoxiciteit en zou kunnen leiden tot apoptose (24).

### Visfatine

Visfatine wordt afgescheiden door het viscerale vetweefsel. De expressie ervan neemt toe bij viscerale obesitas en type 2-diabetes. Visfatine heeft **insulinomimetische** effecten, die worden uitgeoefend door een directe werking op de insuline-receptor. Het heeft ook een glucoseverlagend effect: het vermindert de afgifte van glucose door de lever en stimuleert het perifere glucoseverbruik. Daarom is visfatine interessant als **potentieel therapeutisch agens**.

### Resistine

Ook resistine wordt afgescheiden door het viscerale vetweefsel. Zijn naam komt

van 'insulineresistentie'. De plasmaconcentraties van resistine stijgen bij obesitas. Resistine stimuleert de secretie van inflammatoire cytokines. De juiste functie ervan is nog niet duidelijk.

### Apeline

Apeline wordt afgescheiden door de adipocyten in respons op voedsel of een insulinstimulus. De plasmaconcentraties van apeline zijn significant hoger bij mensen obesitas en hyperinsulinemie. De juiste oorsprong van die overproductie van apeline is nog niet duidelijk, maar apeline blijkt ook een rol te spelen bij insulineresistentie (27).

### Retinol Binding Protein 4 (RBP4)

In een muizenmodel van insulineresistentie wordt RBP4 afgescheiden door

## Het hs-CRP vertoont een negatieve correlatie met de insulinegevoeligheid.

adipocyten die geen GLUT4 meer bevatten. RBP4 is geassocieerd met insulineresistentie van de spieren en verhoogt de neoglucogenese in de lever.

### Adipsine

Adipsine is een protease dat door vetweefsel wordt afgescheiden. Bij mannen met obesitas is de adipsinespiegel verhoogd en correleert hij met de insulinespiegel.

### Plasminogeenactivatorinhibitor (PAI-1)

PAI-1 remt de fibrinolyse. Bovendien is PAI-1 een acute fase-eiwit dat bij ontstekingsverschijnselen wordt geproduceerd door het viscerale vetweefsel (28). De PAI-1-concentratie is verhoogd bij obesitas, hyperglykemie en het metabool syndroom. Een verhoogd PAI-1-gehalte is een risicofactor van hart- en vaatziekten en kan gedeeltelijk het verband verklaren tussen obesitas en hart- en vaatziekten.

### Vrije vetzuren

Viscerale adipositas wordt gekenmerkt door een verhoogde lipolyse en een verhoogde flow van de plasma-VVZ, vooral in de portale bloedsomloop. Dat vertraagt de insulineklaring en verhoogt de vetsynthese; vandaar perifere hyperinsulinemie en hyperlipidemie. VVZ verminderen de gevoeligheid van de lever voor insuline doordat ze de suppressie van de glycogenolyse door insuline remmen en doordat ze direct de glycogenolyse en de neoglucogenese stimuleren.

## Conclusie

De laatste tien jaar is het duidelijk geworden dat vetweefsel niet zomaar een opslagplaats van vet is zoals vroeger werd gedacht. Het vetweefsel scheidt talloze

adipocytokines af, die een belangrijke rol spelen in het vet- en koolhydraatmetabolisme en de biologie van de vaatcomplicaties. Die effecten worden gemedieerd door echte hormonen of door inflammatoire proteïnen. Adiponectine speelt een centrale rol, zowel bij de directe effecten die door adiponectine worden gemedieerd, als bij de therapeutische mogelijkheden die op adiponectine zijn gericht, via zijn receptoren en alle wegen waarlangs het wordt gestimuleerd. Het zou interessant zijn om de verhouding adiponectine-HMW over totale adiponectine en het hs-CRP te meten bij de follow-up van patiënten met obesitas. We moeten uiteraard nog veel leren over de synthese, de secretie en de controle van adiponectine en de juiste mechanismen van de effecten die het teweegbrengt. Zo krijgen de TZD's veel belangstelling als het gaat over het metabool syndroom. Therapeutisch kan insulineresistentie worden verminderd door vermagering, met-

formine (29) en misschien TZD's. Toediening van aspirine en statines aan kinderen om het CRP-gehalte en de insulineresistentie te verminderen, moet nog worden onderzocht. Die geneesmiddelen worden bij kinderen zeer weinig gebruikt, maar er lopen studies die de doeltreffendheid, de veiligheid en het effect ervan op het lichaamsgewicht onderzoeken.

#### Referenties

- Mouraux T, Dorchy H. Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher? *Arch Pediatr* 2005;12:1779-84.
- Lissau I, Burniat W, Poskitt EME, Cole T. Prevention. In: Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt E. Child and adolescent obesity-Causes and consequences, prevention and management. Cambridge. Cambridge University Press, 2002:243-69.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatine-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996;120:803-12.
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, 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 USA* 2001;98:2005-10.
- Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJS. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
- Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55:1537-45.
- Iniguez G, Soto N, Avila A, et al. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5500-3.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108:1875-81.
- Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, Cummings EA. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2006;149:845-9.
- Boris M, Kaiser CC, Goldblatt A, et al. Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children. *J Neuroinflammation* 2007 (sous presse).
- Blüher M, Engeli S, Klötting N, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006;55:3053-60.
- Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74 Suppl 1:S12-6.
- Capuzzi DM, Freeman JS. C-reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: controversy and challenge. *Clin Diabetes* 2007;25:16-22.
- Coulon J, Willems D, Dorchy H. Augmentation de la concentration plasmatique de la protéine C-reative dans le diabète de l'enfant et de l'adulte jeune. *Presse Med* 2005;34:89-93.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
- Eldor R, Raz I. Lipotoxicity versus adipotoxicity—The deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74 Suppl 1:S3-8.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994;94:1543-9.
- Zhang S, Kim KH. TNF- $\alpha$  inhibits glucose-induced insulin secretion in a pancreatic beta-cell line (INS-1). *FEBS Lett* 1995;377:237-9.
- Boucher J, Masri B, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146:1764-71.
- Umpachitra V. Roles of adipose tissue-derived factors in obesity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 4:537-43.
- Burniat W. De medicamenteuze behandeling van obesitas bij kinderen: op zoek naar de toverdrank. *Percentiel* 2007;12(3):.....