

# Le adipochine e la malattia aterosclerotica coronarica

## *Adipokines and coronary artery disease*

Teresa Strisciuglio, Gennaro Galasso, Dario Leosco, Roberta De Rosa, Giuseppe Di Gioia, Valentina Parisi, Stefania De Luca, Tullio Niglio, Chiara De Biase, Rossella Luciano, Giuseppe Rengo, Bruno Trimarco, Federico Piscione<sup>1</sup>

**ABSTRACT:** *Adipokines and coronary artery disease. T. Strisciuglio, G. Galasso, D. Leosco, R. De Rosa, G. Di Gioia, V. Parisi, S. De Luca, T. Niglio, C. De Biase, R. Luciano, G. Rengo, B. Trimarco, F. Piscione.*

Adipose tissue, besides being an important energetic storage, is also a source of cytokines and hormones which act in a paracrine, autocrine and especially endocrine manner, influencing the cardiometabolic axis. Adipokines are a group of mediators with pleiotropic function, that are involved in many physiological processes, so that a disregula-

tion in their secretion can lead to multiple pathological conditions. In this review our aim was to clarify the role of adipokines in the pathogenesis of atherosclerosis, especially in coronary artery disease, and based on current scientific evidence, to analyze the therapeutic and behavioral strategies that are so far available.

*Keywords: adipokines, atherosclerosis, CAD, white adipose tissue.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2012; 78: 120-128.*

---

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno.

Corresponding author: Gennaro Galasso MD; Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II; Via S. Pansini, 5; I-80131 Napoli, Italy; E-mail address: gengalas@unina.it

---

### Introduzione

Il tessuto adiposo è classicamente suddiviso in tessuto bruno e tessuto bianco a seconda del grado di vascolarizzazione, ma al di là di questa classificazione morfologica i due tessuti adempiono a diverse funzioni, infatti mentre entrambi hanno un ruolo di sostegno dei vari organi e apparati, il tessuto bruno regola la termogenesi, mentre il tessuto bianco è un'importante fonte di riserve energetiche per l'organismo.

In condizioni di necessità, infatti, come in corso di digiuno o durante l'attività fisica, in cui il dispendio energetico è aumentato, il carburante metabolico immagazzinato nel tessuto adiposo bianco sotto forma di trigliceridi, dopo idrolisi, viene riversato in circolo sotto forma di acidi grassi non esterificati (NEFA), pronti per essere captati ed utilizzati dai vari tessuti, in particolare dal tessuto muscolare.

Tuttavia le cellule adipose bianche non hanno solo la funzione statica di siti di stoccaggio e di deposito del surplus energetico ma sono attivamente coinvolti nella regolazione del metabolismo dell'intero organismo.

Negli ultimi anni si è andata sempre meglio delineando la funzione secretiva del tessuto adiposo bianco, capace di produrre e rilasciare in grandi quantità sostanze peptidiche, chiamate adipochine che agiscono con meccanismo autocrino, paracrino ma soprattutto endocrino tanto da far

guadagnare a questo tessuto la denominazione di "organo endocrino" [1].

Le adipochine, il cui pattern secretivo è diverso a seconda della sede dei depositi di grasso, sono un gruppo eterogeneo di molecole che comprende citochine quali l'interleuchina 6 (IL-6), il Tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), chemochine come la proteina chemoattrattiva per i monociti 1 (MCP-1) e ormoni (leptina, resistina, adiponectina, visfatina) [1].

Ad oggi sono state identificate più di cinquanta molecole secrete, attraverso le quali il tessuto adiposo contribuisce all'omeostasi dell'organismo di cui regola diverse funzioni complesse tra cui il bilancio energetico, il metabolismo glucidico, la pressione arteriosa, l'emostasi, l'angiogenesi [1]. A causa della loro azione pleiotropica una disregolazione nella loro secrezione può essere alla base di numerose alterazioni patologiche.

---

### Adipochine ed aterosclerosi

L'aterosclerosi è un processo multistep in cui il *primum movens* è un danno o una disfunzione endoteliale che favorisce il deposito di particelle lipoproteiche, in particolare lipoproteine a bassa densità (LDL), nell'intima vascolare. In questa sede le LDL vengono ossidate e si trasformano in un potente stimolo chemio tattico per i monociti circolanti, che fuoriescono dal torrente ematico e fagocitano le particelle lipidiche, trasformandosi nelle cosiddette

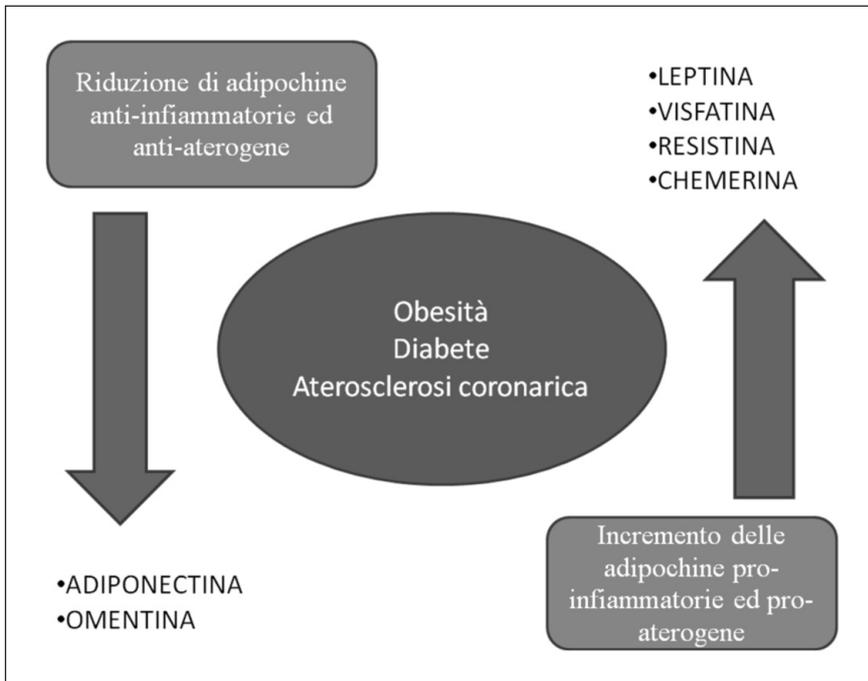


Figura 1. - Disregolazione nella secrezione delle adipochine in diverse condizioni patologiche umane.

“foam cells”. Da qui inizia un’amplificazione a cascata del processo infiammatorio, che porta all’attivazione delle cellule muscolari lisce vascolari e alla loro migrazione dalla tonaca media all’intima, dove vanno incontro a proliferazione e contribuiscono alla costituzione della placca aterosclerotica [2]. Possiamo, pertanto, definire l’aterosclerosi come una patologia infiammatoria sistemica che conduce alla disfunzione endoteliale con conseguente accumulo di sostanze lipidiche e detriti cellulari all’interno della tonaca intima vascolare. È stato dimostrato che le adipochine secrete dal tessuto adiposo bianco sono in grado di agire ad ogni stadio del processo di formazione della placca aterosclerotica.

Innanzitutto, gli acidi grassi liberi prodotti dal tessuto adiposo determinano a livello epatico un ridotto rilascio in circolo di lipoproteine ad alta densità (HDL) ed un aumentato rilascio di LDL proaterogene, in secondo luogo a livello endoteliale, aumentano lo stress ossidativo determinando un’incrementata sintesi di radicali liberi dell’ossigeno, che, reagendo con l’ossido nitrico, ne riducono i livelli, causando una disfunzione endoteliale [3].

Il reclutamento e la migrazione dei macrofagi dipende dall’espressione a livello endoteliale di molecole d’adesione quali la molecola d’adesione intercellulare 1 (ICAM) e la molecola d’adesione cellulare vascolare (VCAM), e dalla liberazione di fattori chemio attrattivi quali

la proteina chemio attrattiva per monociti (MCP1), quest’ultima secreta proprio dal tessuto adiposo perivascolare. L’importante ruolo svolto da questa citochina infiammatoria nella costituzione della placca aterosclerotica è dimostrato dal ritrovamento di un maggiore numero di macrofagi nel tessuto adiposo periaortico di vasi con placche dal voluminoso core lipidico, in contrasto con il basso numero di macrofagi ritrovato invece in vicinanza dei vasi non aterosclerotici o con piccole placche fibrocalcifiche [4].

L’adesività dei macrofagi all’endotelio è favorita anche dalla proteina C reattiva (CRP), marker di infiammazione sistemica e già noto fattore indipendente di rischio cardiovascolare, sia perché aumenta l’espressione di molecole d’adesione sia perché incrementa i livelli di

MCP1. A livello epatico la produzione di CRP è indotta da due molecole pro-infiammatorie secrete dalle cellule adipose che sono il TNF- $\alpha$  e l’IL-6, ma diversi studi hanno riportato che la proteina è secreta dallo stesso tessuto adiposo per cui è a giusto titolo annoverata tra le adipochine [5].

L’adiponectina, invece, è una proteina secreta dal tessuto adiposo bianco ad azione anti-infiammatoria ed anti-aterogena; essa, infatti, inibisce l’infiltrazione delle LDL nella tonaca intima vascolare, poiché ne impedisce il legame al biglicano, proteoglicano vascolare [6], ed essa stessa quando l’endotelio è danneggiato si lega al collagene vascolare [7]. Le tappe di adesione e migrazione macrofagica sono inibite dalla stessa adipochina che riduce a livello endoteliale l’espressione della molecola d’adesione E-caderina, della MCP1 e dell’interleuchina 1 [8].

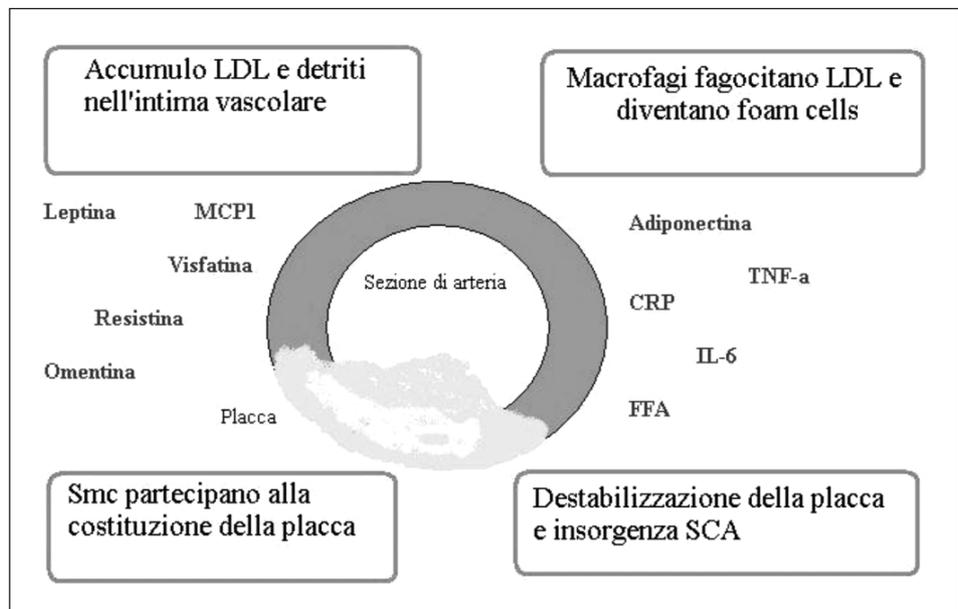


Figura 2. - Le adipochine partecipano alla costituzione della placca aterosclerotica.

Una volta arrivati in sede i macrofagi fagocitano le LDL ossidate tramite il recettore scavenger di classe A (MSR-A) [9] trasformandosi in foam cells, processo che è regolato dall'adiponectina che sembra inibire tale trasformazione. Questa adipochina anti-infiammatoria è in grado di agire anche sullo step successivo della costituzione della placca, cioè la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari. L'adiponectina inibisce gli effetti dei fattori di crescita quali il fattore di crescita epidermico umano (HEGF), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), e il fattore di crescita fibroblastico (FGF) che agiscono sinergicamente sul muscolo liscio vascolare [10], e coerentemente con ciò in uno studio su modelli murini, in topi KO per l'adiponectina è stato ritrovato uno spessore neointimale circa doppio rispetto a topi wild type [11]. Al contrario l'adipochina resistina sembra avere un effetto opposto rispetto all'adiponectina, infatti, in uno studio sperimentale il silenziamento del suo gene ha dimostrato ridurre la proliferazione delle cellule muscolari lisce prelevate da carotide di ratto dopo balloon-injury [12].

Le placche aterosclerotiche in accrescimento determinano una progressiva riduzione del lume vascolare con una conseguente progressiva ipoperfusione dei tessuti a valle. Un ormone prodotto dalle cellule adipose bianche, la leptina, si è dimostrato in grado di accelerare il processo aterosclerotico; infatti, in uno studio sperimentale in cui l'ormone è stata somministrata per via esogena a topi Apo-E deficitari è stata riscontrata una riduzione del tempo necessario all'instaurarsi di una occlusione vascolare completa [13].

La destabilizzazione della placca aterosclerotica, preludio alla rottura e alla formazione del trombo, è favorita da diversi fattori tra cui la visfatina, ormone prodotto dal tessuto adiposo bianco ed espresso ad elevati livelli nei macrofagi infarciti di lipidi che si trovano nel sito di rottura della placca, di cui favorisce l'instabilità perché induce la liberazione della metallo proteinasi 9 (MMP9) [14]. L'espressione della visfatina è favorita dal TNF- $\alpha$  e dalle altre citochine infiammatorie liberate nel milieu infiammatorio della placca.

La formazione di piccoli trombi nel torrente ematico è un processo fisiologico derivante dall'inesco della cascata coagulativa ed è controbilanciata dall'attivazione della fibrinolisi endogena. Il tessuto adiposo favorisce uno stato pro-trombotico in quanto produce l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI1) quindi blocca l'attivazione della plasmina e la dissoluzione dei trombi [1].

### **Adipochine e malattia aterosclerotica coronarica**

L'importanza dei prodotti di sintesi e di rilascio del tessuto adiposo nel determinismo della coronaropatia aterosclerotica (CAD) è stato meglio compreso solo di recente, quando numerosi studi sono stati condotti sul tessuto adiposo epicardico (EAT), deposito di grasso che circonda il miocardio, l'epicardio e le arterie coronarie. Dapprima è stata dimostrata la correlazione tra lo spessore dell'EAT e il BMI, la tolleranza glucidica, i livelli di colesterolo HDL e di trigliceridi, tutti fattori che favoriscono

l'insorgenza di aterosclerosi coronarica, in seguito numerosi studi hanno anche evidenziato la correlazione con la CAD. Uno studio clinico, infatti, ha valutato, mediante tomografia computerizzata (TC) multislice, l'estensione della malattia aterosclerotica coronarica in individui diabetici asintomatici senza precedenti manifestazioni di CAD, da cui è emerso che i pazienti con elevato spessore di EAT hanno un più alto score di calcio coronarico CAC, espressione di una maggiore estensione di malattia aterosclerotica coronarica [15], ed un'accelerata progressione della stessa come dimostrato dall'incremento dell'indice di calcio, registrato con la stessa metodica di imaging a distanza di tre anni [16].

In particolare, l'incremento della massa adipocitaria epicardica si associa alla presenza di lesioni aterosclerotiche ad alto rischio, definite come placche stenose più del 50% del lume vasale e che alla coro-TC appaiono a bassa densità e con calcificazioni irregolari [17].

L'ipotesi più accreditata, dunque, per spiegare il ruolo del tessuto adiposo epicardico nel determinismo dell'aterosclerosi coronarica, è la secrezione di molecole, quali ormoni e citochine infiammatorie, ad azione paracrina, che a livello coronarico contribuiscono alla disfunzione endoteliale e ad alimentare i focolai flogistici aterosclerotici ivi presenti.

Potrebbe essere questo il link tra l'obesità e le malattie cardiovascolari associate, in particolare la coronaropatia aterosclerotica. Infatti, l'eccessivo accumulo di lipidi, e la conseguente ipertrofia ed iperplasia degli adipociti che ne consegue, non è accompagnato da un aumento della vascolarizzazione, per cui il tessuto adiposo si ritrova in uno stato di ipossia cronica che è il trigger per l'attivazione di pathways infiammatori all'interno degli adipociti, che portano ad una disregolazione della sintesi delle adipochine [18].

Un esempio di tale disregolazione è costituito dall'adiponectina, l'adipochina maggiormente prodotta e rilasciata in circolo dal tessuto adiposo bianco, i cui livelli sierici medi sono compresi tra 5 e 10  $\mu\text{g/ml}$ . Negli individui obesi rispetto ai controlli normopeso, infatti, si riscontrano concentrazioni sieriche più basse [19].

Come ci potremmo aspettare, data l'azione insulino-sensitizzante dell'adiponectina capace di promuovere la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi nel muscolo e nel fegato e quindi di ridurre le concentrazioni in circolo, la sintesi e il rilascio di tale adipochina sono ridotte anche negli individui diabetici [20].

Per quanto concerne l'associazione tra l'adiponectina e la malattia aterosclerotica coronarica, diversi studi ne hanno analizzato il legame. È stato dimostrato come nei soggetti con CAD angiograficamente documentata, i livelli sierici dell'adipochina siano significativamente inferiori rispetto ai controlli sani [21], e pertanto la prevalenza di coronaropatia aterosclerotica è maggiore nei pazienti con bassi livelli di adiponectina. Di recente numerosi studi hanno evidenziato come l'ipoadiponectinemia rappresenti un fattore di rischio indipendente per CAD [22].

Tuttavia, com'è noto, l'aterosclerosi coronarica è una malattia con un diverso spettro di manifestazioni cliniche a seconda della morfologia delle lesioni aterosclerotiche. Si parla di CAD stabile in presenza di

placche fibrocalcifiche, mentre le sindromi coronariche acute occorrono quando vi è la presenza di placche con un ricco core lipidico, facilmente soggette a rottura, e pertanto, definite vulnerabili.

Di rilievo è l'ipotesi, emersa da un recente studio, in cui viene proposto il ruolo dell'adiponectina come stabilizzatore di placca, in quanto grazie alla sua capacità di ridurre la produzione di citochine infiammatorie, di inibire la migrazione dei macrofagi e quindi la liberazione delle metalloproteasi, riduce il rischio di rottura della stessa [23]. In accordo a questa ipotesi sono state dosate le concentrazioni sieriche dell'adipochina in pazienti con diverse manifestazioni cliniche della coronaropatia aterosclerotica e in controlli sani, ed è emerso che quelli con CAD stabile hanno livelli sierici della proteina inferiori rispetto al gruppo di controllo e quelli con sindrome coronarica acuta hanno livelli sierici inferiori a quelli con CAD stabile [24].

L'adiponectina funge, inoltre, da marker prognostico, in quanto bassi livelli della proteina sono associati ad una maggiore complessità delle lesioni aterosclerotiche e ad una maggiore estensione delle stesse, associandosi pertanto ad un peggiore outcome clinico [25]. In pazienti con STEMI il riscontro di bassi livelli sierici dell'adipochina è risultato essere correlato nel follow-up ad un maggior numero di eventi avversi, quali mortalità per tutte le cause, mortalità cardio-vascolare e re-infarto [26].

In effetti studi sperimentali su modelli murini hanno dimostrato come l'adiponectina sia in grado di ridurre l'area necrotica in seguito ad infarto ischemico del miocardio, in quanto riduce l'apoptosi dei cardiomiociti, attivando la via dell'AMPK, e riduce la produzione di TNF- $\alpha$ , mediante l'attivazione della ciclossigenasi-2 [27].

Questa proteina è in grado di regolare anche l'angiogenesi, un importante meccanismo adattativo che, in risposta allo stimolo ipossico cronico generatosi a valle delle placche aterosclerotiche nel circolo coronarico, porta alla formazione di circoli collaterali che vicariano la funzione dei vasi malati. Uno studio sperimentale su modelli murini ha dimostrato come in topi in cui è stato deletato il gene dell'adiponectina, vi sia una ridotta formazione di nuovi vasi in risposta ad uno stimolo ipossico-ischemico e ciò a causa di un ridotto reclutamento di cellule progenitrici endoteliali (EPC) [28].

Un'altra adipocitochina che sembra confermare il link tra disregolazione nella secrezione del tessuto adiposo bianco e coronaropatia aterosclerotica è la leptina, ormone meglio conosciuto per il suo ruolo nella regolazione del bilancio energetico dell'organismo, ma che sempre più evidenze, ormai, mettono in relazione all'insorgenza dell'aterosclerosi. Un primo indizio in tal senso, è dato dal ritrovamento di una maggiore espressione della leptina nell'EAT di soggetti con CAD rispetto ai controlli sani [29]. I livelli dell'ormone risultano aumentati anche negli individui obesi rispetto agli individui normopeso [30].

L'azione pro-aterogena della leptina si esplica con diversi meccanismi, infatti, la proteina oltre a promuovere la migrazione dei macrofagi e a favorire la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, aumenta l'espressione della caveolina-1, proteina fondamentale nella costituzione delle caveole,

che a livello delle cellule endoteliali si rendono responsabili della transcosi delle LDL, favorendo quindi l'infarcimento della tonaca intima vascolare [31]. A dimostrazione di ciò diversi studi clinici hanno dimostrato come i livelli dell'ormone correlino con l'estensione dell'aterosclerosi coronarica, misurata come indice di calcio (CAC) alla tomografia computerizzata [32] e correlino con il numero di vasi malati [33].

Tuttavia la leptina è anche un potente stimolo pro-trombotico, infatti studi sperimentali su modelli murini hanno dimostrato che in topi KO l'assenza dell'ormone ritarda la formazione del trombo, mentre il suo reinserimento per via esogena riduce, nuovamente, il tempo necessario al formarsi dello stesso [34]. I meccanismi per spiegare tale effetto sono almeno due: da una parte il legame della proteina al suo recettore sulle piastrine che ne induce l'attivazione [35], e dall'altra la up-regolazione dell'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI1), come dimostrato in uno studio in vitro su cellule endoteliali di vena ombelicale umana [36]. Infine quest'effetto pro-coagulante della leptina si verifica anche a livello coronarico, infatti, uno studio in vitro ha dimostrato che l'esposizione di cellule endoteliali coronariche all'ormone induce l'espressione del fattore tissutale, mediatore a monte della cascata coagulativa [37]. Ciò è coerente con quanto riscontrato in individui con infarto acuto del miocardio, in cui la leptinemia risulta aumentata in concomitanza dell'evento e si riduce nei giorni successivi di convalescenza. In pazienti con coronaropatia aterosclerotica i livelli di leptina correlano anche con alcuni indici di attivazione piastrinica come la glicoproteina VI delle piastrine [38].

Infine, a dimostrazione dell'importante correlazione tra adipocitochine e malattia aterosclerotica coronarica, un recente studio ha dimostrato come il rapporto leptina/adiponectina, piuttosto che i livelli dei singoli ormoni, sia un predittore dell'insorgenza di un primo evento avverso cardiovascolare [39].

Un altro prodotto di sintesi del tessuto adiposo bianco è la visfatina, proteina dall'attività insulinomimetica, anch'essa correlata alla coronaropatia aterosclerotica. Quest'ormone, attraverso il legame al recettore insulinico, è in grado di stimolare la produzione di IL6 e MCP1 [40] importanti citochine coinvolte nel processo flogistico di formazione della placca aterosclerotica, e contribuisce all'instaurarsi della disfunzione endoteliale coronarica in quanto favorisce l'attivazione della nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ossidasi (NADPH-ossidasi) enzima coinvolto nella sintesi di specie reattive dell'ossigeno, in particolare l'anione superossido [41]. Come precedentemente descritto la visfatina è, inoltre, coinvolta nella destabilizzazione della placca, suggerendo un importante ruolo nell'insorgenza delle complicanze dell'aterosclerosi coronarica, quali l'ulcerazione e la rottura della placca, con innesco della cascata coagulativa, come dimostra anche uno studio in vitro condotto su cellule endoteliali coronariche in cui l'esposizione alla visfatina induce nelle stesse l'espressione del fattore tissutale [42].

A conferma di ciò, diversi studi hanno evidenziato come i livelli sierici della proteina siano aumentati nei pazienti con CAD rispetto ai controlli

sani, e soprattutto come siano aumentati nei soggetti con sindrome coronarica acuta rispetto a quelli con CAD stabile [43]. In particolare negli individui che hanno avuto un infarto del miocardio con elevazione del tratto ST, in concomitanza dell'evento acuto, si ha un picco nei livelli di visfatina, che tendono progressivamente a ridursi a distanza di una settimana dalla PCI [44].

La resistina è un'altra adipochina che è stata indagata soprattutto in relazione alla sua azione anti-insulinica, infatti, studi su modelli murini hanno dimostrato che l'infusione esogena di questa proteina è in grado di indurre uno stato di insulino-resistenza [45], mentre la delezione del suo gene migliora l'omeostasi glucidica [46]. Aldilà del suo contributo indiretto nel favorire l'aterosclerosi attraverso uno stato di insulino-resistenza, infatti, come sappiamo quest'alterazione metabolica rappresenta un importante fattore di rischio, la resistina ha anche degli effetti pro-aterogeni diretti, infatti, aumenta l'espressione di MCP-1 e VCAM [47], e favorisce una disfunzione endoteliale coronarica in quanto down-regola la ossido-nitrico sintetasi endoteliale tramite la produzione di specie reattive dell'ossigeno [48]. Inoltre, diversi studi hanno trovato una correlazione tra i livelli di resistina e quelli di proteina C reattiva, marker d'infiammazione e fattore di rischio cardiovascolare [49].

Un incremento nella sintesi e nel rilascio in circolo della proteina si riscontra in diverse alterazioni patologiche quali l'obesità, in cui sono le citochine TNF- $\alpha$  e IL-6 a stimolarne l'aumentata produzione, e nella coronaropatia aterosclerotica, di fatti, si osserva da una parte un'aumentata espressione dell'adipochina nel tessuto adiposo epicardio [50], e dall'altra un rialzo nei livelli sierici [51]. Nell'ambito dei pazienti affetti da CAD l'incremento di resistina è notevole soprattutto nei pazienti con sindrome coronarica acuta e in particolare in quelli affetti anche da diabete mellito [52]. I livelli della proteina correlano con la severità della malattia aterosclerotica coronarica e con il numero di lesioni [53], pertanto, nei pazienti con infarto del miocardio elevate concentrazioni sieriche dell'adipochina sono risultate essere un predittore di mortalità, e in coloro con CAD sottoposti a PCI è un predittore di eventi cardiaci avversi maggiori [54]. Sulla base dei numerosi lavori che hanno evidenziato una correlazione tra elevati livelli sierici di resistina e l'insufficienza cardiaca, uno studio condotto in pazienti con CAD si è proposto di valutare in questi soggetti l'insorgenza di insufficienza cardiaca al follow up, e da una prima analisi dei dati, gli incrementati livelli dell'adipochina sono risultati essere un predittore di un maggior numero di ospedalizzazione e dell'insorgenza dello scompenso cardiaco, ma dopo avere aggiustato i dati per l'età, il sesso, il BMI dei pazienti, questa associazione è venuta meno [55].

Finora, quindi, abbiamo analizzato il ruolo di diverse adipochine nell'aterosclerosi, che ad eccezione dell'adiponectina, sono risultate tutte essere pro-aterogene e pro-infiammatorie. L'omentina è una proteina secreta dal tessuto adiposo, di recente scoperta, che sembra avere proprietà anti-infiammatorie e sembra essere correlata inversamente con l'aterosclerosi, ma il cui ruolo preciso è ancora da de-

lineare. Diversi lavori hanno evidenziato come l'omentina espliciti la sua azione anti-infiammatoria inibendo gli effetti del TNF- $\alpha$ , infatti, studi in vitro dimostrano che questa proteina riduce la produzione di anione superossido in cellule muscolari lisce vascolari [56], e inibisce l'espressione di molecole d'adesione quali V-CAM nelle cellule muscolari lisce vascolari e nelle cellule endoteliali [57], entrambi processi favoriti dall'esposizione di queste cellule al TNF- $\alpha$ . Quest'adipochina protegge l'endotelio vascolare dall'infiammazione, inibendo l'espressione della ciclossigenasi 2 [58] e in un modello animale di ischemia promuove la rivascularizzazione mediante l'attivazione del pathway Akt/eNOS, mentre in vitro l'esposizione di cellule HUVECs all'omentina ne riduce l'apoptosi e ne promuove il differenziamento in strutture simil-vascolari [59]. Come precedentemente notato per l'adiponectina, anche l'omentina subisce una riduzione dei livelli sierici in alcune condizioni patologiche quali l'obesità, il diabete [60], e basse concentrazioni dell'adipochina si riscontrano anche nei soggetti con CAD [61] e correlano con la severità della malattia [62].

La chemerina, infine, è una proteina i cui livelli di mRNA sono molto elevati negli adipociti, nel fegato e nel polmone, mentre il suo recettore è presente per lo più nelle cellule del sistema immune e nel tessuto adiposo bianco, indicando che la sua azione si esplica principalmente in questi tessuti. Questa proteina nel tessuto adiposo bianco favorisce il differenziamento dei pre-adipociti in adipociti maturi, e all'interno di questo tessuto, promuove il signaling insulinico e determina un maggiore uptake di glucosio negli adipociti [63]. Al contrario di quanto accade nel tessuto adiposo bianco, nel resto dell'organismo, in particolare a livello muscolare, quest'adipochina ha un'azione anti-insulinica, infatti, in uno studio sperimentale su un modello murino KO per il recettore delle LDL, l'infusione esogena di chemerina peggiora l'omeostasi glucidica, sebbene non alteri, invece, il peso dell'animale, i livelli circolanti di lipidi, né peggiori la malattia aterosclerotica [64]. Studi clinici, condotti su pazienti diabetici e su controlli sani, hanno dato risultati contrastanti, infatti mentre alcuni riportano che i livelli di chemerina non differiscono nei due gruppi [65], altri hanno riscontrato una significativa differenza tra le due classi di pazienti, in particolare hanno evidenziato che i livelli di chemerina risultano più elevati nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 [66].

Una medesima discordanza di dati si ha per quanto riguarda il ruolo della suddetta adipochina nel determinismo dell'aterosclerosi, in particolare nel favorire l'adesione endoteliale e la migrazione dei macrofagi nei siti infiammatori. È stato dimostrato che la chemerina funge da potente stimolo chemio attrattivo per i monociti circolanti e che favorisce l'espressione della molecola d'adesione V-CAM aumentando l'affinità dei macrofagi per l'endotelio e per le proteine della matrice quali la fibronectina [67], tuttavia, uno studio condotto sulle HUVECs ha dimostrato che la stessa proteina inibisce l'espressione di V-CAM [68].

Relativamente ai livelli circolanti della proteina, questi risultano direttamente correlati con il BMI, la

pressione arteriosa e il profilo lipidico [69]. Incrementati livelli dell'adipochina si riscontrano anche nei pazienti con CAD in maniera direttamente proporzionale dell'estensione della malattia [70], sebbene tuttavia, uno studio clinico riporti che la severità della coronaropatia aterosclerotica correli meglio con l'espressione della chemerina nel tessuto adiposo epicardico, piuttosto che con i livelli circolanti della proteina [71]. Tuttavia anche sull'associazione tra chemerina e CAD vi è una non omogeneità di risultati, infatti, uno studio evidenzia come i livelli circolanti dell'adipochina siano correlati ai markers d'infiammazione quali l'IL-6, il TNF- $\alpha$ , la CRP, ma non siano correlati al calcio coronarico, espressione di placche aterosclerotiche, in individui con dolore toracico sottoposti a TC-multislice [72].

### Prospettive future

Sebbene siamo ancora lontani dal poter definire, e quindi utilizzare, le adipochine come marker di malattia aterosclerotica coronarica, sia a causa della scarsità di informazioni in nostro possesso circa il loro reale meccanismo d'azione, sia a causa degli alti costi che il loro dosaggio richiede, sembra tuttavia utile e promettente la ricerca di molecole o farmaci che ne regolino la secrezione. Ad oggi i tiazolidinedioni, le statine, ma anche la terapia dietetica o il semplice esercizio fisico hanno dimostrato di avere una certa efficacia nel modulare il pattern secretivo degli adipociti.

I tiazolidinedioni, agonisti del fattore trascrizionale PPAR $\gamma$ , hanno un effetto insulinosensibilizzante e per tale motivo sono utilizzati nella terapia del diabete mellito di tipo 2. La loro azione cardioprotettiva si esplica probabilmente anche grazie all'azione dell'adiponectina, infatti, uno studio su modelli murini ha dimostrato che il pioglitazone inibisce il remodeling cardiaco indotto dall'angiotensina 2 attraverso l'adiponectina, di cui aumenta anche i livelli [73]. Le concentrazioni dell'adipochina sono aumentate anche dopo una terapia di 3 mesi con troglitazone sia in soggetti diabetici che in controlli sani [74]. L'effetto protettivo dei tiazolidinedioni sull'endotelio vascolare è mediato anch'esso dall'adiponectina, infatti, il miglioramento della funzione endoteliale che si osserva dopo trattamento con rosiglitazone è annullato dall'utilizzo di anticorpi anti-adiponectina [75]. Questa classe di farmaci si è dimostrata utile anche nel ridurre i livelli sierici dell'adipochina chemerina [76], che in pazienti diabetici risultano associati ad una disfunzione renale [77]. Infine i tiazolidinedioni riducono negli adipociti l'espressione della resistina [78], esplicando quindi la loro funzione in maniera pleiotropica.

Le statine, invece, inibitori della HMG-CoA reductasi, sono farmaci usati nel trattamento delle dislipidemie al fine di ridurre i livelli di colesterolo totale e frazionato. È stato recentemente proposto come questi farmaci possano migliorare il profilo metabolico anche grazie alla loro azione regolatoria sulla secrezione delle adipochine, e in tal senso, sono state studiate diverse molecole appartenenti a questa classe. Sia la pravastatina che la simvastatina a livello degli adipociti sottoposti ad uno stimolo in-

fiammatorio, quale può essere nel primo caso quello indotto dal LPS o nel secondo caso lo stato flogistico generale che si associa a malattia aterosclerotica coronarica, determinano un'incrementata secrezione di adiponectina, inoltre, la simvastatina ha dimostrato di ridurre i livelli della citochina infiammatoria IL-6 [79-80]. Il trattamento con atorvastatina, invece, in pazienti con CAD ha dimostrato ridurre i livelli di leptina [81], inoltre, la terapia di associazione con il fenofibrato è in grado di ridurre i livelli di IL-6, TNF- $\alpha$ , resistina e leptina ed aumenta i livelli di adiponectina [82]. Uno studio condotto in vitro sugli adipociti ha dimostrato che la rosuvastatina, riducendo la sintesi di PAI1 negli adipociti, migliora anche l'omeostasi coagulativa [83] ed è per questo che le statine sono utilizzate anche nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica in individui non dislipidemic.

Al di là della terapia farmacologica anche un corretto stile di vita può regolare la secrezione del tessuto adiposo bianco e quindi influire sull'asse cardiometabolico dell'organismo. L'esercizio fisico, ad esempio, promuove l'ossidazione dei grassi, riducendo in tal modo l'insulino-resistenza [84-85], tuttavia anche l'aumentata espressione del substrato del recettore insulinico 1 (IRS1) indotta nel tessuto muscolare dall'allenamento [86], così come l'incremento dell'espressione del recettore dell'adiponectina, indotto dall'attività fisica in combinazione con una dieta ipocalorica [87], contribuisce a migliorare la sensibilità all'insulina. L'effetto benefico dell'attività fisica si esplica soprattutto anche grazie alla riduzione dello stress ossidativo e dei marker d'infiammazione ed al ripristino del signaling dei recettori adrenergici [88]. Dall'analisi comparativa condotta su ratti allenati e ratti sedentari è emerso che l'allenamento aumenta alcune proteine ed alcuni enzimi appartenenti alla famiglia degli antiossidanti, quali le heat shock proteins e la superossido-dismutasi [89], così come SIRT1, un'acetilasi NAD dipendente, e la catalasi [90]. L'attività fisica, inoltre, è in grado di ridurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno, riducendo l'espressione della NADPH-ossidasi a livello del tessuto adiposo bianco di ratti e in tal modo riduce la disregolazione nella secrezione delle adipochine, infatti, nei ratti allenati si riscontrano livelli ridotti di TNF- $\alpha$  e di MCP1 [91]. Studi sperimentali su un modello murino di diabete hanno dimostrato che l'allenamento esercita un'azione benefica anche sull'endotelio, infatti, nelle cellule endoteliali riduce le concentrazioni di interferone  $\gamma$  e anione superossido ed aumenta i livelli di superossido-dismutasi e l'espressione di adiponectina, fondamentale nel favorire la vasodilatazione endotelio-dipendente [92]. Tuttavia l'attività fisica oltre a regolare la secrezione dell'adiponectina è in grado di influenzare anche le altre adipochine, infatti, è stato dimostrato come l'esercizio fisico, in particolare quello combinato cioè aerobico e di resistenza, induca maggiori variazioni nei livelli di adipochine e citochine infiammatorie rispetto all'esercizio aerobico o anaerobico condotti singolarmente, in particolare determina un più alto decremento di proteina C reattiva, IL-6, TNF $\alpha$ , resistina e leptina e un incremento di IL-10 e adiponectina. Infine l'esercizio fisico sembra avere un effetto anti-aterosclerotico

diretto, infatti lo studio delle placche aterosclerotiche d'aorta in topi Apo-E deficitari ha dimostrato come l'allenamento sebbene non abbia effetti sulla grandezza delle lesioni, tuttavia riduca l'attività delle metalloproteasi riducendo l'instabilità di placca, ed inoltre determini un aumento del rapporto adiponectina/leptina [93].

Queste evidenze, nel complesso, ci inducono a riflettere circa l'importanza della ricerca di strategie, che abbiano quale bersaglio le adipochine, nella prevenzione e nella terapia delle patologie aterosclerotiche coronariche, sebbene ulteriori indagini siano necessarie per una più adeguata conoscenza di queste proteine e della loro funzione.

### Riassunto

*Il tessuto adiposo bianco, oltre ad esercitare la funzione di deposito energetico per l'organismo, è anche fonte di citochine ed ormoni che agiscono in maniera autocrina, paracrina ed endocrina ed influenzano l'asse cardiometabolico dell'organismo. Le adipochine sono una classe di mediatori ad azione pleiotropica che influenza numerosi processi e funzioni dell'organismo, per cui una disregolazione nella loro secrezione può associarsi a diverse alterazioni patologiche. Nella seguente review, ci siamo proposti di ricostruire il ruolo delle adipochine nell'aterosclerosi, in particolare nella malattia aterosclerotica coronarica, sulla base delle attuali evidenze scientifiche, ed abbiamo analizzato le possibili strategie terapeutiche e comportamentali, che sinora abbiamo a disposizione per regolarne la secrezione.*

*Parole chiave: adipochine, aterosclerosi, coronaropatia, tessuto adiposo bianco.*

### Bibliografia

- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Oct; 11 (8): 327-32.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002 Dec 19-26; 420 (6917): 868-74.
- Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000 Nov; 49 (11): 1939-45.
- Vela D, Buja LM, Madjid M, et al. The role of periaortic fat in atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007 Mar; 131 (3): 481-7.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003 Feb 11; 107 (5): 671-4.
- Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Sekiguchi N, Nawata H. Adiponectin inhibits the binding of low-density lipoprotein to biglycan, a vascular proteoglycan. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 Sep 16; 335 (1): 66-70.
- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000 Feb; 32 (2): 47-50.
- El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Salman TM, Mahmoud S. Adiponectin and E-selectin concentrations in relation to inflammation in obese type 2 diabetic patients with coronary heart disease(s). *Minerva Endocrinol* 2011 Sep; 36 (3): 163-70.
- Kumada M, Hotta K, Nishida M, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001 Feb 27; 103 (8): 1057-63.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of Adiponectin in Preventing Vascular Stenosis. *J Biol Chem* 2002 Oct 4; 277 (40): 37487-91.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002 Jul 19; 277 (29): 25863-6.
- Shyu KG, Lien LM, Wang BW, Kuan P, Chang H. Resistin contributes to neointimal formation via oxidative stress after vascular injury. *Clin Sci (Lond)* 2011 Feb; 120 (3): 121-9.
- Bodary PF, Gu S, Shen Y, Hasty AH, Buckler JM, Eitzman DT. Recombinant Leptin Promotes Atherosclerosis and Thrombosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Aug; 25 (8): e119-22.
- Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased Expression of Visfatin in Macrophages of Human Unstable Carotid and Coronary Atherosclerosis. Possible Role in Inflammation and Plaque Destabilization. *Circulation* 2007 Feb 27; 115 (8): 972-80.
- Perrone-Filardi P, Musella F, Savarese G, et al. Coronary computed tomography: current role and future perspectives for cardiovascular risk stratification. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012 Jun; 13 (6): 453-8.
- Schlett CL, Ferencik M, Kriegel MF, Bamberg et al. Association of pericardial fat and coronary high-risk lesions as determined by cardiac CT. *Atherosclerosis* 2012 May; 222 (1): 129-34.
- Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, Berman DS, Lahiri A. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012 Jan; 220 (1): 223-30.
- Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc* 2009 Nov; 68 (4): 370-7.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Jan; 24 (1): 29-33.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Jun; 20 (6): 1595-9.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Coronary artery disease. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Jan 1; 23 (1): 85-9.
- Lu G, Chiem A, Anuurad E, et al. Adiponectin levels are associated with coronary artery disease across Caucasian and African-American ethnicity. *Transl Res* 2007 Jun; 149 (6): 317-23.
- Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004 May 4; 109 (17): 2046-9.
- Basati G, Pourfarzam M, Movahedian A, Samsamshariat SZ, Sarrafzadegan N. Reduced plasma adiponectin levels relative to oxidized low density lipoprotein and nitric oxide in coronary artery disease patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66 (7): 1129-35.
- Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006 Sep 19; 48 (6): 1155-62.
- Lindberg S, Pedersen SH, Møgelvang R, et al. Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012 Feb 15; 109 (4): 492-6.
- Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury

- through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005 Oct; 11 (10): 1096-103.
28. Shibata R, Skurk C, Ouchi N, *et al.* Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function. *FEBS Lett* 2008 May 14; 582 (11): 1607-12.
  29. Gormez S, Demirkan A, Atalar F, *et al.* Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern Med* 2011; 50 (8): 805-10.
  30. Chu NF, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Glycemic status and soluble tumor necrosis factor receptor levels in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 Sep; 24 (9): 1085-92.
  31. Frank PG, Lisanti MP. Caveolin-1 and caveolae in atherosclerosis: differential roles in fatty streak formation and neointimal hyperplasia. *Curr Opin Lipidol* 2004 Oct; 15 (5): 523-9.
  32. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, *et al.* Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Aug; 89 (8): 3872-8.
  33. Khafaji HA, Bener AB, Rizk NM, Al Suwaidi JM. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings. *BMC Res Notes* 2012 May 29; 5 (1): 262.
  34. Bodary PF, Gu S, Shen Y, Hasty AH, Buckler JM, Eitzman DT. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Aug; 25 (8): e119-22.
  35. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y, Eitzman DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002 Apr 3; 287 (13): 1706-9.
  36. Singh P, Peterson TE, Barber KR, *et al.* Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 Jan 29; 392 (1): 47-52.
  37. Cirillo P, Angri V, De Rosa S, *et al.* Pro-atherothrombotic effects of leptin in human coronary endothelial cells. *Thromb Haemost* 2010 May; 103 (5): 1065-75.
  38. Bigalke B, Stellos K, Geisler T, Seizer P, Mozes V, Gawaz M. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets* 2010 Feb; 21 (1): 11-9.
  39. Kappelle PJ, Dullaart RP, van Beek AP, Hillege HL, Wolffenbuttel BH. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: A prospective nested case-control study. *Eur J Intern Med* 2012 Jul 19.
  40. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Visfatin stimulates production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells. *Horm Metab Res* 2009 Apr; 41 (4): 281-6.
  41. Xia M, Zhang C, Boini KM, Thacker AM, Li PL. Membrane raft-lysosome redox signalling platforms in coronary endothelial dysfunction induced by adipokine visfatin. *Cardiovasc Res* 2011 Feb 1; 89 (2): 401-9.
  42. Cirillo P, Di Palma V, Maresca F, *et al.* The adipokine visfatin induces tissue factor expression in human coronary artery endothelial cells: Another piece in the adipokines puzzle. *Thromb Res* 2012 Sep; 130 (3): 403-8.
  43. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Aug; 71 (2): 202-7.
  44. Lu LF, Wang CP, Yu TH, Hung WC, *et al.* Interpretation of elevated plasma visfatin concentrations in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cytokine* 2012 Jan; 57 (1): 74-80.
  45. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- $\beta$  selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003 Jan; 111 (2): 225-30.
  46. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, *et al.* Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004 Feb 20; 303 (5661): 1195-8.
  47. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine endothelial interaction. *Circulation* 2003 Aug 12; 108 (6): 736-40.
  48. Chen C, Jiang J, Lü JM, Chai H, Wang X, Lin PH, Yao Q. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010, 299: H193-H201.
  49. Momiyama Y, Ohmori R, Uto-Kondo H, *et al.* Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18 (2): 108-14.
  50. Langheim S, Dreas L, Veschini L, *et al.* Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 Mar; 298 (3): H746-53.
  51. Yaseen F, Jaleel A, Aftab J, Zuberi A, Alam E. Circulating levels of resistin, IL-6 and lipid profile in elderly patients with ischemic heart disease with and without diabetes. *Biomark Med* 2012 Feb; 6 (1): 97-102.
  52. Korah TE, Ibrahim HH, Badr EA, ElShafie MK. Serum resistin in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2011 Jul; 87 (1029): 463-7.
  53. Wang H, Chen DY, Cao J, He ZY, Zhu BP, Long M. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J* 2009 Sep; 24 (3): 161-6.
  54. Lee SH, Ha JW, Kim JS, *et al.* Plasma adiponectin and resistin levels as predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction: data from infarction prognosis study registry. *Coron Artery Dis* 2009 Jan; 20 (1): 33-9.
  55. Zhang MH, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Association of resistin with heart failure and mortality in patients with stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *J Card Fail* 2011 Jan; 17 (1): 24-30.
  56. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- $\alpha$ -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2012 Jul 5; 686 (1-3): 116-23.
  57. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- $\alpha$ -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- $\kappa$ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 Aug 24; 425 (2): 401-6.
  58. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 May 6; 408 (2): 339-43.
  59. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, *et al.* Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2012 Jan 2; 287 (1): 408-17.
  60. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007 Jun; 56 (6): 1655-61.
  61. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, *et al.* Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2011 Dec; 219 (2): 811-4.
  62. Shang FJ, Wang JP, Liu XT, Zheng QS, Xue YS, Wang B, Zhao LY. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers* 2011 Dec; 16 (8): 657-62.

63. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, *et al.* Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008 Mar 5; 582 (5): 573-8.
64. Becker M, Rabe K, Lebherz C, Zugwurst J, Göke B, Parhofer KG, Lehrke M, Broedl UC. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. *Diabetes* 2010 Nov; 59 (11): 2898-903.
65. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007 Oct; 148 (10): 4687-94.
66. El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med* 2011 Oct; 28 (10): 1194-200.
67. Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol* 2010 Sep 15; 185 (6): 3728-39.
68. Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 Jun 22; 423 (1): 152-7.
69. Shin HY, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Im JA, Lee JW. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 Jul; 77 (1): 47-50.
70. Xiaotao L, Xiaoxia Z, Yue X, Liye W. Serum chemerin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012 Sep; 23 (6): 412-6.
71. Gao X, Mi S, Zhang F, Gong F, Lai Y, Gao F, Zhang X, Wang L, Tao H. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 2011 Oct 7; 10: 87.
72. Lehrke M, Becker A, Greif M, *et al.* Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2009 Aug; 161 (2): 339-44.
73. Li P, Shibata R, Unno K, *et al.* Evidence for the importance of adiponectin in the cardioprotective effects of pioglitazone. *Hypertension* 2010 Jan; 55 (1): 69-75.
74. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002 Oct; 51 (10): 2968-74.
75. Wong WT, Tian XY, Xu A, Yu *et al.* Adiponectin is required for PPAR $\gamma$ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab* 2011 Jul 6; 14 (1): 104-15.
76. Hu W, Yu Q, Zhang J, Liu D. Rosiglitazone Ameliorates Diabetic Nephropathy by Reducing the Expression of Chemerin and ChemR23 in the Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Inflammation* 2012 Aug; 35 (4): 1287-93.
77. Hu W, Feng P. Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Feb; 91 (2): 159-63.
78. Chung SS, Choi HH, Cho YM, Lee HK, Park KS. Sp1 mediates repression of the resistin gene by PPAR $\gamma$  agonists in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 Sep 15; 348 (1): 253-8.
79. Saito S, Fujiwara T, Matsunaga T, Minagawa K, Fukui K, Fukuda I, Osanai T, Okumura K. Increased adiponectin synthesis in the visceral adipose tissue in men with coronary artery disease treated with pravastatin: a role of the attenuation of oxidative stress. *Atherosclerosis* 2008 Aug; 199 (2): 378-83.
80. Yin X, Tu L, Yang H. Effect of simvastatin on IL-6 and adiponectin secretion and mRNA expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2007 Jun; 27 (3): 248-51.
81. Takahashi Y, Satoh M, Tabuchi T, Nakamura M. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels* 2012 Jul; 27 (4): 337-43.
82. Labuzek K, Buldak L, Dulawa-Buldak A, *et al.* Atorvastatin and fenofibric acid differentially affect the release of adipokines in the visceral and subcutaneous cultures of adipocytes that were obtained from patients with and without mixed dyslipidemia. *Pharmacol Rep* 2011; 63 (5): 1124-36.
83. Laumen H, Skurk T, Hauner H. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin inhibits plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in human adipocytes. *Atherosclerosis* 2008 Feb; 196 (2): 565-73.
84. Giallauria F, Lucci R, D'Agostino M, *et al.* Two-year multicomprensive secondary prevention program: favorable effects on cardiovascular functional capacity and coronary risk profile after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med* 2009 Oct; 10 (10): 772-80.
85. Cipolletta E, Campanile A, Santulli G, *et al.* The G protein coupled receptor kinase 2 plays an essential role in beta-adrenergic receptor-induced insulin resistance. *Cardiovasc Res* 2009 Dec 1; 84 (3): 407-15.
86. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, *et al.* The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011 Sep; 60 (9): 1244-52.
87. O'Leary VB, Jorett AE, Marchetti CM, *et al.* Enhanced adiponectin multimer ratio and skeletal muscle adiponectin receptor expression following exercise training and diet in older insulin-resistant adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 Jul; 293 (1): E421-7.
88. Rengo G, Leosco D, Zincarelli C, *et al.* Adrenal GRK2 lowering is an underlying mechanism for the beneficial sympathetic effects of exercise training in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 Jun; 298 (6): H2032-8.
89. Rinaldi B, Corbi G, Boccuti S, *et al.* Exercise training affects age-induced changes in SOD and heat shock protein expression in rat heart. *Exp Gerontol* 2006 Aug; 41 (8): 764-70.
90. Ferrara N, Rinaldi B, Corbi G, *et al.* Exercise training promotes SIRT1 activity in aged rats. *Rejuvenation Res* 2008 Feb; 11 (1): 139-50.
91. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, *et al.* Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 Feb 6; 379 (2): 605-9.
92. Lee S, Park Y, Dellsperger KC, Zhang C. Exercise training improves endothelial function via adiponectin-dependent and independent pathways in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011 Aug; 301 (2): H306-14.
93. Shon SM, Park JH, Nahrendorf M, *et al.* Exercise attenuates matrix metalloproteinase activity in preexisting atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2011 May; 216 (1): 67-73.