

# Proces zapalny w tkance tłuszczowej towarzyszący otyłości u psów i kotów\*

Adam Prostek, Dariusz Kamola, Hanna Kosińska, Bożena Bałasińska

z Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Epidemia otyłości będącej obecnie jednym z głównych problemów zdrowotnych współczesnego świata nie ogranicza się jedynie do ludzi. Z roku na rok odnotowywanych jest coraz więcej przypadków nadwagi i otyłości u zwierząt towarzyszących. W przypadku psów i kotów otyłość charakteryzowana jest jako patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które prowadzi do zwiększenia masy ciała ponad 15% normy (1). Według badań z ostatnich lat problem nadwagi u psów dotyczy około 29–34% ich populacji, a otyłości 5–8% (2). W przypadku kotów 19–29% to zwierzęta z nadwagą, natomiast 6–8% z otyłością (3). Do podstawowych przyczyn rozwoju nadwagi i otyłości u zwierząt towarzyszących należą zbyt wysoka podaż energii w diecie, przewyższająca potrzeby organizmu oraz niska aktywności fizyczna. Ponadto, wyróżnia się takie czynniki ryzyka, jak: uwarunkowania genetyczne (rasa), wiek, płeć, kastracja czy sterylizacja. Podobnie jak w przypadku ludzi, również w przypadku zwierząt otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu zaburzeń i powikłań, takich jak: choroby ortopedyczne, choroby układu oddechowego, nadciśnienie, choroby serca, cukrzyca typu 2 oraz zaburzeń czynnościowych, m.in. nietolerancja wysiłku czy wysokiej temperatury (1). W patogenezie wielu spośród wymienionych chorób istotną rolę odgrywa przewlekły stan zapalny, który na skutek otyłości rozwija się w tkance tłuszczowej.

## Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielniczy

Do początku lat 90. ubiegłego wieku tkanka tłuszczowa była uznawana przede wszystkim za główny magazyn energetyczny organizmu. Spojrzenie na jej funkcję zmieniło odkrycie leptyny, hormonu, który jest przez nią wydzielany. Obecnie wiadomo, że jest ona aktywnym metabolicznie narządem, komunikującym się z mózgiem i innymi tkankami poprzez sekrecję hormonów i czynników białkowych nazywanych adipokinami (4). Białka, których synteza zachodzi w komórkach tkanki tłuszczowej wykazują bardzo szerokie działanie ogólnoustrojowe. Wyróżnia się wśród nich, m. in.: klasyczne cytokiny (TNF alfa, interleukina-6,

interleukina-8), białka ostrej fazy i odpowiedzi na stres komórkowy (haptoglobina, CRP, PAI-1), białka związane z układem odpornościowym (MCP-1, MIF), czynniki wzrostu (TGF-beta), składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza (adipsyna, adiponektyna, białko stymulujące acylację), białka odpowiedzialne za regulację ciśnienia krwi (angiotensynogen) oraz angiogenezę (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego), a także białka zaangażowane w metabolizm lipidów (lipaza lipoproteinowa, białko transportujące estry cholesterolu) i regulację łaknienia (leptyna).

## Proces zapalny w tkance tłuszczowej

Liczne dane literaturowe z ostatnich lat potwierdzają tezę, że rozwojowi otyłości zarówno w przypadku ludzi, jak i zwierząt towarzyszy wzmożona aktywacja zapalna w obrębie tkanki tłuszczowej (5, 6, 7). Podstawą tego stwierdzenia jest wzrastający w miarę rozwoju otyłości poziom markerów zapalenia zarówno we krwi, jak i w samej tkance tłuszczowej. Wyróżnia się wśród nich zarówno cytokiny prozapalne (TNF-alfa i interleukina-6), jak i białka ostrej fazy (haptoglobina, białko C-reaktywne, PAI-1). Ponadto, obserwuje się podwyższone wydzielanie innych białek o charakterze prozapalnym, takich jak leptyna, MCP-1, MIF. Z drugiej strony w tkance tłuszczowej i krwi wraz ze wzrostem otyłości spada zawartość czynników przeciwapalnych (adiponektyna, interleukina-10; 8). Rozwój otyłości związany z hipertrofią i hiperplazją adipocytów jest nie tylko związany z powyżej opisanymi zaburzeniami funkcji wydzielniczej omawianej tkanki, ale także ze wzrostem jej infiltracji przez makrofagi.

Aktywacja zapalna w tkance tłuszczowej, która towarzyszy otyłości jest przedmiotem zainteresowania bardzo wielu ośrodków badawczych, niemniej jednak nie udało się do tej pory jednoznacznie określić mechanizmu powstawania tej nieprawidłowości, chociaż powstało wiele teorii. Według jednej z pierwszych wysuniętej przez Trayhurna i Wooda (4) w 2004 r. stan zapalny w tkance tłuszczowej jest reakcją na niedotlenienie (hipoksję) adipocytów. Zgodnie z tą hipotezą odkładanie coraz większej ilości tłuszczu w adipocytach

## Adipose tissue inflammation accompanying obesity in dogs and cats

Prostek A., Kamola D., Kosińska H., Bałasińska B., Department of Physiological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This paper aims at the presentation of obesity, the growing health problem both in humans and animals. Excess of body fat is associated with excessive immune activation and chronic state of low-grade inflammation in adipose tissue. Recent studies have revealed that in obesity secretion of pro-inflammatory cytokines is increased while anti-inflammatory cytokines secretion is decreased. However, the exact mechanism of adipose tissue inflammation associated with obesity is still unclear. It is assumed that hypoxia or endoplasmic reticulum stress (ER stress), can play role in development of this disorder. Excessive adipokines secretion in obese dogs and cats could be associated with development of insulin resistance, osteoarthritis and/or hypertension. Obesity consequences may be different in dogs and cats, but since the most of already published research is focused on people, this issue should be throughout studied.

**Keywords:** inflammation, adipose tissue, obesity, dogs, cats

powodujące ich hipertrofię, może prowadzić do zmniejszonego dopływu krwi do komórek tkanki tłuszczowej i w efekcie do ich niedotlenienia (4). Dowodem na to mogą być badania, w których wykazano, że hipoksja powoduje uaktywnienie jednego z czynników transkrypcyjnych, tzw. czynnika indukowanego niedotlenieniem (HIF-1 $\alpha$ ), który w tkance tłuszczowej uruchamia syntezę i uwalnianie adipokin o działaniu zapalnym (9). W konsekwencji dochodzi do obniżonej produkcji adiponektyny oraz podwyższonej ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę leptyny, czynnika hamującego migrację makrofagów (MIF), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1; 10). Ponadto wykazano, że niedotlenienie pobudza reakcję makrofagów zlokalizowanych w tkance tłuszczowej, a także powoduje zahamowanie różnicowania preadipocytów do adipocytów (11). Słabym punktem tej hipotezy jest brak wpływu hipoksji na syntezę i wydzielanie przez adipocyty innych charakterystycznych dla procesu zapalnego białek, m.in. czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ; 12).

Inna hipoteza aktywacji zapalnej w tkance tłuszczowej zakłada, że jest ona spowodowana stanem stresu komórkowego nastającego wraz z rozmiarem adipocytów (13). Skurk i wsp. (14) wykazali, że istnieje

\* Artykuł powstał w ramach realizacji grantu nr N N308 578239 przyznanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyzszego.

dotadnia korelacja pomiędzy rozmiarem adipocytów i ilością wydzielanych przez te komórki adipokiny prozapalnych (leptyna, interleukina-6, interleukina-8, MCP-1). Dla tej teorii szczególnie istotna wydaje się obserwacja dotycząca wydzielania białka MCP-1. Białko to prawdopodobnie jest jednym z głównych czynników, poprzez który adipocyty pobudzają makrofagi do infiltracji tkanki tłuszczowej. Teoria stresu komórkowego indukowanego zakłada, że hipertrofia adipocytów przyczynia się do upośledzenia funkcji siateczki śródplazmatycznej (ER). W tych warunkach białka nie są w stanie ulegać poprawnemu fałdowaniu i gromadzą się w świetle ER. Obecność niesfałdowanych bądź niepoprawnie sfalowanych białek prowadzi do uruchomienia w komórce odpowiedzi na niesfałdowane białka (unfolded protein response – UPR). W trakcie UPR dochodzi do aktywacji obecnych w błonie ER tzw. białek wrażliwych na stres: kinazy PERK, enzymu IRE-1 oraz czynnika transkrypcyjnego ATF-6 (13). Aktywacja błonowych „sensorów” stresu wpływa bezpośrednio na uruchomienie charakterystycznych dla stanu zapalnego szlaków JNK-AP-1 czy IKK-NFkappaB. Tak zwane kinazy aktywowane stresem (JNK), których działanie regulowane jest m.in. przez enzym IRE-1, wpływają na wzrost ekspresji genów zapalnych poprzez uaktywnienie kompleksu czynników transkrypcyjnych AP-1 (15). Kluczowym szlakiem dla indukcji ekspresji genów zapalnych w komórce (TNF $\alpha$ , IL-6) jest szlak IKK-NFkappaB.

NFkappaB jest kompleksem białkowym działającym jako czynnik transkrypcyjny i bierze udział w odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Do jego aktywacji dochodzi poprzez fosforylację i degradację połączonych z NFkappaB inhibitorów z rodziny I $\kappa$ B. Ponieważ jednym ze skutków działania kinazy PERK jest inhibicja translacji białek z rodziny I $\kappa$ B, dochodzi więc do zwiększenia ilości aktywnego NFkappaB, które po przejściu do jądra komórkowego powoduje wzrost ekspresji genów zapalnych (16).

Kolejnym mechanizmem, według którego może dochodzić do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego w tkance tłuszczowej jest mechanizm, którego przyczyną jest stres oksydacyjny. Charakterystyczny dla otyłości podwyższony poziom glukozy we krwi powoduje większy jej wychwyty przez komórki śródbłonna naczyń podścieliska, czego efektem jest wzrost wytwarzania w tych komórkach wolnych rodników (reaktywnych form tlenu – RFT). W wyniku działania RFT dochodzi do uszkodzenia endotelium naczyniowego i aktywacji zapalnej w jego komórkach (17). Zmiany śródbłonna naczyniowego w tkance tłuszczowej prowadzą do jej infiltracji przez makrofagi i zaostrzenia procesu zapalnego. Podwyższone stężenie glukozy wiąże się ponadto

z powstawaniem dużych ilości RFT w adipocytach, a to z kolei powoduje wydzielanie cytokin prozapalnych przez te komórki (17).

### Choroby o podłożu zapalnym psów i kotów a ich otyłość

Wpływ zaburzeń funkcji endokrynnej tkanki tłuszczowej na rozwój chorób towarzyszących otyłości jest obecnie przedmiotem wielu badań. Jednakże ogromna większość z tych, których wyniki zostały do tej pory opublikowane skupia się przede wszystkim na ludziach, brakuje natomiast danych dotyczących zwierząt towarzyszących. Wydaje się jednak, iż przynajmniej część mechanizmów zaobserwowanych u ludzi może mieć podobne znaczenie w przypadku zwierząt towarzyszących.

Skutkiem otyłości u zwierząt towarzyszących wynikającym z nadmiernego obciążenia organizmu jest ograniczenie funkcji motorycznych i w konsekwencji pojawienie się chorób ortopedycznych. Chociaż większość tych chorób, jak np. zwyrodnienie wa choroba stawów jest w dużym stopniu spowodowana mechanicznym przeciążeniem układu kostno-stawowego, to interesujące wydają się również dane wskazujące na obecność adiponektyny i leptyny w mazi stawowej oraz podwyższonej ekspresji leptyny w osteofitach i tkance chrzęstnej pacjentów cierpiących na tę chorobę (18). Natomiast w innym badaniu zaobserwowano, że głównym źródłem adipokiny obecnych w mazi stawowej są błona maziowa, podrzępkowe masy tłuszczowe oraz osteofity (19). Te obserwacje pozwalają przypuszczać, że adipokiny produkowane przez komórki tłuszczowe zlokalizowane w okolicy stawów mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju zwyrodnieniowej choroby stawów.

Zaburzenia funkcji endokrynnej tkanki tłuszczowej odgrywają zasadniczą, patogenetyczną rolę w rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2. Produkowana w trzustce insulina jest hormonem, który bierze udział w regulacji metabolizmu węglowodanów, białek oraz tłuszczów. Jej wytwarzanie jest reakcją organizmu na podwyższone stężenie glukozy we krwi. Insulina, działając na swoje komórki efektorowe (miocyty, hepatocyty, adipocyty), pobudza je do większego wychwyty glukozy, co prowadzi do obniżenia poziomu cukru we krwi. Insulinooporność jest zaburzeniem polegającym na zmniejszeniu wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby oraz innych tkanek organizmu na insulinę. Pociąga to za sobą szereg nieprawidłowości w metabolizmie węglowodanów oraz innych składników odżywczych i jest bezpośrednią przyczyną cukrzycy typu 2. Otyłość jest jednym z czynników ryzyka rozwoju insulinooporności i cukrzycy dla różnych gatunków w tym także psów i kotów (1, 20), przy czym

koty częściej zapadają na związaną z otyłością cukrzycę typu 2, a w przypadku psów ta odmiana cukrzycy występuje stosunkowo rzadko, za to znacznie powszechniejsza jest insulinozależna cukrzyca typu 1 (21).

Rozwojowi insulinooporności sprzyjają wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej adipokiny, których sekrecja ulega zaburzeniu na skutek toczącego się procesu zapalnego. Z pośród adipokiny najistotniejszą rolę w patogenezie insulinooporności wydają się odgrywać: czynnik martwicy nowotworów –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina-6 (IL-6) oraz adiponektyna.

Podwyższony poziom TNF- $\alpha$  we krwi był obserwowany zarówno u otyłych ludzi (22), jak i psów (23). TNF- $\alpha$  jest cytokiną prozapalną, która jest produkowana przez kilka rodzajów komórek, w tym głównie przez makrofagi i limfocyty, chociaż adipocyty również wydzielają niewielkie ilości tego białka. Uważa się, że cytokina ta może oddziaływać na sygnał insulinowy na poziomie receptorowym. Zablokowanie sygnału przez TNF- $\alpha$  może być skutkiem zahamowania autofosforylacji kinazy tyrozynowej receptora insulinowego i indukcji fosforylacji seryny, substratu receptora insuliny 1 (IRS-1). Tak zmodyfikowany IRS-1 może działać jako inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej receptora insulinowego (17). Innym mechanizmem, poprzez który TNF- $\alpha$  może przyczyniać się do rozwoju insulinooporności, jest regulacja wydzielania innych białek przez komórki tkanki tłuszczowej, np. stymuluje produkcję IL-6, która z kolei działa hamująco na sekrecję adiponektyny, proteiny zwiększającej wrażliwość tkanek na insulinę (4).

IL-6 jest glikozylowanym białkiem o masie cząsteczkowej 22–27 kDa. Wykazano, że ilość krążącej we krwi IL-6 jest znacznie podniesiona u osób otyłych (24) i że tkanka tłuszczowa jest źródłem około 30% tej cytokiny obecnej w organizmie przy czym znacznie większą zdolność do jej wydzielania ma tkanka brzuszna niż podskórna (25). IL-6 hamuje wydzielanie adiponektyny, ale uczestniczy w rozwoju insulinooporności także poprzez inne mechanizmy. Najsilniej widać to w wątrobie, gdzie najbardziej wpływa na spadek wrażliwości tkanki na insulinę. Działa ona bowiem bezpośrednio na sygnał przekaźnictwa insulinowego w hepatocytach (26). Mechanizm takiego działania IL-6 nie jest do końca poznany, jednakże uważa się, że może być w ten proces zaangażowane białko SOCS3 (supresor sygnału cytokinowego 3), które hamuje insulinozależną autofosforylację receptora insulinowego (27).

Kolejną adipokiną, która bierze udział w patogenezie insulinooporności jest adiponektyna. To białko produkowane jest przede wszystkim przez adipocyty, a jego stężenie w osoczu kształtuje się na poziomie

5–30 mg/l, co stanowi około 0,01% wszystkich białek osocza (28). Adiponektyna występuje we krwi w trzech formach: trimerów i heksamerów o małej masie cząsteczkowej (low molecular weight – LMW) oraz multimerów o wysokiej masie cząsteczkowej (high molecular weight – HMW). Ekspresja adiponektyny w tkance tłuszczowej jest znacznie obniżona u ludzi otyłych, u których rozwinęła się insulinooporność czy też cukrzyca typu 2 (29). Podobną sytuację można zaobserwować w przypadku kotów, u których rozwój otyłości idzie w parze ze spadkiem wydzielania adiponektyny i pojawieniem się niewrażliwości tkanek na insulinę (30). Z kolei dane dotyczące występowania tej zależności u psów są sprzeczne. W niektórych pracach stwierdzono, że stężenie adiponektyny u otyłych psów nie jest niższe niż u psów o normalnej masie ciała, czy tych, których masa ciała została znacznie zredukowana (23, 31, 32). Badania kilku innych ośrodków badawczych wskazują zależność odwrotną, tzn. wykazują spadek produkcji adiponektyny przez adipocyty u otyłych osobników (33, 34). Różnice w zachowaniu się tej adipokiny u różnych gatunków mogą dawać odpowiedź, dlaczego u ludzi i kotów występuje insulinooporność lub cukrzyca typu 2, a u psów są bardzo rzadkie (35).

Wzrost insulinooporności tkanek pod wpływem adiponektyny jest m.in. efektem jej działania na enzym AMPK (kinaza aktywowana 5'AMP). Aktywacja AMPK w mięśniach szkieletowych prowadzi do wzrostu oksydacji kwasów tłuszczowych i zwiększonego wychwytu glukozy (36), a w wątrobie powoduje redukcję produkcji glukozy przez hepatocyty poprzez obniżenie ekspresji enzymów (glucose-6-phosphatase – G6Pase i phosphoenolpyruvate carboxylkinase – PEPCK) uczestniczących w glukoneogenezie (37). Innym przypuszczalnym mechanizmem działania adiponektyny jest aktywacja czynnika transkrypcyjnego PPAR $\alpha$  (38). PPAR $\alpha$  jest głównym regulatorem metabolizmu lipidów w wątrobie, jego aktywacja pociąga za sobą wzrost wychwytu, utylizacji i katabolizmu kwasów tłuszczowych poprzez zwiększenie ekspresji genów zaangażowanych w transport i wiązanie kwasów tłuszczowych oraz ich peroksyosomalną i mitochondrialną oksydację.

Zwiększona aktywacja zapalna szczególnie w tkance tłuszczowej brzusznej może być zaangażowana w rozwój chorób układu krążenia. W tym przypadku istotną adipokiną jest wydzielany przez komórki białej tkanki tłuszczowej angiotensynogen, który jest jednym z elementów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i który wpływa na regulację ciśnienia krwi. Otyłość u psów podobnie jak i u ludzi jest silnie związana z aktywacją układu RAA. Dowodem tego są podwyższone stężenia we krwi otyłych osobników angiotensynogenu,

reniny, angiotensyny I i II, a także aldosteronu (39). Zwiększone stężenie angiotensynogenu u ludzi otyłych jest jednym z głównych powodów rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, ale również chorób nerek (40). Wydzielanie dużych ilości angiotensynogenu powoduje wzrost stężenia we krwi angiotensyny II, która wykazuje bardzo silne działanie wazokonstrykcyjne oraz pobudza wydzielanie aldosteronu, hormonu zwiększającego resorpcję zwrotną soli sodowych w kanalikach nerkowych. Zgodnie z badaniami przeprowadzonymi na otyłych szczurach zaburzenia w układzie RAA prowadzą do zmniejszonego nerkowego przepływu krwi, spadku filtracji kłębuszkowej oraz rozwoju nadciśnienia, co może prowadzić do upośledzenia funkcji nerek oraz ich choroby (41). Z kolei tkanka tłuszczowa znajdująca się w sąsiedztwie naczyń krwionośnych może przyczyniać się do powstawania w nich zmian miażdżycowych. Przypuszcza się, że wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej czynniki zapalne mogą prowadzić do tworzenia się lub destabilizacji blaszki miażdżycowej znajdującej się w ścianie naczynia (42). Problem miażdżycy w przypadku psów jest niezwykle rzadki. Wykazano jednak, iż może występować zależność pomiędzy zapadaniem sznaucerów miniaturowych na choroby naczyniowe, a stężeniem białka CRP we krwi psów tej rasy (43). Brakuje natomiast na chwilę obecną jakichkolwiek dowodów na związek pomiędzy otyłością a powstawaniem zmian miażdżycowych u kotów.

## Podsumowanie

W patogenezie wielu chorób, wśród nich cukrzycy, chorób układu krążenia, układu kostnego czy nerek kluczową rolę odgrywa otyłość. Przyjmuje się bowiem, że główną przyczyną tych chorób jest przewlekły stan zapalny zlokalizowany w tkance tłuszczowej. Wiąże się on z nieprawidłowym wydzielaniem wielu aktywnych biologicznie białek – adipokin o działaniu ogólnoustrojowym. Adipokiny charakterystyczne dla stanu zapalnego, których sekrecja ulega zaburzeniu u osobników otyłych są zaangażowane w patogenезę chorób towarzyszących otyłości. Istnieje kilka teorii uzasadniających przyczyny zwiększonej aktywacji zapalnej w tkance tłuszczowej. Uważa się, że może być ona efektem niedotlenienia lub stresu komórkowego powstającego w tkance tłuszczowej w wyniku nagromadzenia znacznej ilości tłuszczu w adipocytach. Może nią być również stres oksydacyjny. Nie zawsze jednak zmiany wydzielania adipokin zachodzą jednakowo u wszystkich zwierząt. Na przykład różnice w wydzielaniu adiponektyny mogą być przyczyną, dla której u psów bardzo rzadko dochodzi do insulinooporności, a u kotów ona występuje. Te różnice

między gatunkowe nie pozwalają na uogólnianie, a raczej skłaniają do dalszych badań nad następstwami przewlekłego stanu zapalnego w tkance tłuszczowej u zwierząt towarzyszących, z rozróżnieniem na gatunki.

## Piśmiennictwo

- Gossellin J., Wren J.A., Sunderland S.J.: Canine obesity – an overview. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2007, **30**, 1–10.
- Lund E.M., Armstrong P.J., Kirk C.A., Klausner J.S.: Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2006, **4**, 177–186.
- Lund E.M., Armstrong P.J., Kirk C.A., Klausner J.S.: Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2005, **3**, 88–96.
- Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 2004, **92**, 347–355.
- Coppack S.W.: Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.* 2001, **60**, 349–356.
- Trayhurn P.: Adipose tissue in obesity – an inflammatory issue. *Endocrinology* 2005, **146**, 1003–1005.
- German A.J., Ryan V.H., German A.C., Wood I.S., Trayhurn P.: Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet. J.* 2010, **185**, 4–9.
- Karastergiou K., Mohamed-Ali V.: The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010, **318**, 69–78.
- Wood I.S., Wang B., Lorente-Cebrián S., Trayhurn P.: Hypoxia increases expression of selective facilitative glucose transporters (GLUT) and 2-deoxy-D-glucose uptake in human adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, **361**, 468–473.
- Chen B., Lam K.S., Wang Y., Wu D., Lam M.C., Shen J., Wong L., Hoo R.L., Zhang J., Xu A.: Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, **341**, 549–556.
- Trayhurn P., Wang B., Wood I.S.: Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br. J. Nutr.* 2008, **100**, 227–235.
- Wang B., Wood I.S., Trayhurn P.: Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflugers. Arch.* 2007, **455**, 479–492.
- Gregor M.F., Hotamisligil G.S.: Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J. Lipid. Res.* 2007, **48**, 1905–1914.
- Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H.: Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, **92**, 1023–1033.
- Karin M., Gallagher E.: From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. *ILBMB Life.* 2005, **57**, 283–295.
- Deng J., Lu P.D., Zhang Y., Scheuner D., Kaufman R.J., Sonnenberg N., Harding H.P., Ron D.: Translational repression mediates activation of nuclear factor kappa B by phosphorylated translation initiation factor 2. *Mol. Cell. Biol.* 2004, **24**, 10161–10168.
- Olshanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B.: Otyłość jako choroba zapalna. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2008, **62**, 249–257.
- Dumond H., Presle N., Terlain B., Mainard D., Loeuille D., Netter P., Pottier P.: Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, **48**, 3118–3129.
- Presle N., Pottier P., Dumond H., Guillaume C., Lapicque E., Pallu S., Mainard D., Netter P., Terlain B.: Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage* 2006, **14**, 690–695.
- Lionetti L., Mollica M.P., Lombardi A., Cavaliere G., Giffuni G., Barletta A.: From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009, **19**, 146–152.
- German A.J.: The growing problem of obesity in dogs and cats. *J. Nutr.* 2006, **136**, 1940–1946.
- Dandona P., Weinstock R., Thusu K., Abdel-Rahman E., Aljada A., Wadden T.: Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, **83**, 2907–2910.

23. German A.J., Hervera M., Hunter L., Holden S.L., Morris P.J., Biourge V., Trayhurn P.: Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2009, **37**, 214–226.
24. Mohamed-Ali V., Flower L., Sethi J., Hotamisligil G., Gray R., Humphries S.E., York D.A., Pinkney J.: beta-Adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, 5864–5869.
25. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W.: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004, **145**, 2273–2282.
26. Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Mooney R.A.: Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002, **51**, 3391–3399.
27. Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Zimmers T.A., Koniaris L.G., Furlanetto R.W., Mooney R.A.: Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2003, **278**, 13740–13746.
28. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S., Bastard J.P.: Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008, **34**, 2–11.
29. Siemińska L.: Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Endokrynol. Pol.* 2007, **58**, 330–342.
30. Ishioka K., Omachi A., Sasaki N., Kimura K., Saito M.: Feline adiponectin: molecular structures and plasma concentrations in obese cats. *J. Vet. Med. Sci.* 2009, **71**, 189–194.
31. Verkest K.R., Fleeman L.M., Morton J.M., Ishioka K., Rand J.S.: Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2011, **41**, 24–34.
32. Wakshlag J.J., Struble A.M., Levine C.B., Bushey J.J., Laflamme D.P., Long G.M.: The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. *Br. J. Nutr.* 2011, **106**, 11–14.
33. Ishioka K., Omachi A., Sagawa M., Shibata H., Honjoh T., Kimura K., Saito M.: Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. *Res. Vet. Sci.* 2006, **80**, 127–132.
34. Brunson B.L., Zhong Q., Clarke K.J., Bedi D., Braden T.D., van Santen E., Judd R.L.: Serum concentrations of adiponectin and characterization of adiponectin protein complexes in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2007, **68**, 57–62.
35. Verkest K.R., Bjornvad C.R.: Understanding adiponectin in dogs and cats: a work in progress. *Vet. J.* 2012, **193**, 4–5.
36. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002, **8**, 1288–1295.
37. Nawrocki A.R., Scherer P.E.: The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004, **4**, 281–289.
38. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E.: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.* 2001, **7**, 947–953.
39. Engeli S., Schling P., Gorzelnik K., Boschmann M., Janke J., Ailhaud G., Teboul M., Massiera F., Sharma A.M.: The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003, **35**, 807–825.
40. Zoran D.L.: Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 2010, **40**, 221–239.
41. Henegar J.R., Bigler S.A., Henegar L.K., Tyagi S.C., Hall J.E.: Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, **12**, 1211–1217.
42. Sacks H.S., Fain J.N.: Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007, **153**, 907–917.
43. Wong V.M., Kidney B.A., Snead E.C., Myers S.L., Jackson M.L.: Serum C-reactive protein concentrations in healthy Miniature Schnauzer dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 2011, **40**, 380–383.