

# Visfatina, apelina y nuevas moléculas del síndrome metabólico

**María Jesús Moreno-Aliaga, Silvia Lorente-Cebrián, Nerea Pérez-Echarri, José Alfredo Martínez Hernández**  
*Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona*

**Correspondencia:**  
 María Jesús Moreno-Aliaga.  
 Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología.  
 Edificio de Investigación. Universidad de Navarra.  
 c/ Irunlarrea, 1. 31008 Pamplona  
**Correo electrónico:** mjmoreno@unav.es

Durante los últimos años, se han identificado nuevas adipocinas producidas por el tejido adiposo que participan en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética. Esta revisión se centra en la visfatina, la apelina y la omentina, y en su relación con la obesidad y la resistencia a la insulina.

La visfatina se expresa abundantemente en el tejido adiposo visceral. Actualmente existe controversia acerca de su papel en la regulación de la resistencia a la insulina y la obesidad. De hecho, aunque algunos estudios han observado que los niveles plasmáticos y de expresión en la grasa visceral de la visfatina se incrementan durante el desarrollo de la obesidad y la diabetes de tipo 2, otros indican que los niveles circulantes de esta adipocina disminuyen durante la progresión de la obesidad y/o la resistencia a la insulina.

Los niveles circulantes de apelina se ven incrementados con el desarrollo de obesidad asociada a hiperinsulinemia. De hecho, se ha observado que la insulina y el TNF- $\alpha$  son dos importantes agentes estimulantes de la producción de apelina en el tejido adiposo. Sin embargo, todavía no está bien establecido si esta sobreproducción de apelina favorece el desarrollo de resistencia insulínica o si, por el contrario, se trata de un mecanismo de protección frente al desarrollo de diabetes de tipo 2. Aparte de sus funciones sobre la regulación del metabolismo energético, la

apelina ejerce importantes funciones sobre el sistema cardiovascular y la regulación del equilibrio hidroelectrolítico del organismo. La omentina es una adipocina de producción mayoritaria en el tejido adiposo omental humano. Los niveles de omentina están disminuidos en la obesidad, y se observa una correlación negativa con el índice HOMA, y positiva con los niveles de adiponectina y colesterol HDL.

Es necesario, por tanto, continuar investigando para lograr un mejor conocimiento de las funciones fisiológicas de estas adipocinas, y de su implicación en la fisiopatología y terapia de la obesidad y en las complicaciones asociadas.

**Palabras clave:** *Visfatina. Apelina. Omentina. Obesidad. Insulino-resistencia.*

## Visfatin, apelin and new molecules of the metabolic syndrome

During the last years, new adipokines produced by adipose tissue have been identified, which are involved in metabolism regulation and energy homeostasis. This review focuses on visfatin, apelin and omentin, and on their relationships with obesity and insulin resistance conditions.

Visfatin is abundantly expressed in visceral adipose tissue. Nowadays, there are controversial results about the role played by visfatin in the regulation of obesity and insulin-resistance. In fact, although some studies have

observed that both visfatin gene expression and plasma levels are increased during obesity development and type 2 diabetes, others have shown that visfatin levels are decreased in obese and/or insulin-resistant subjects.

Circulating apelin is increased in models of obesity associated with hyperinsulinemia. In fact, it has been observed that insulin and TNF- $\alpha$  are two important stimulatory factors of apelin production by adipose tissue. However, it has not been established if apelin overproduction favours insulin-resistance development or, on the contrary, it is a protective mechanism against development of type 2 diabetes. Apart from its action on the regulation of energy metabolism, apelin exerts important functions on cardiovascular system and water-electrolyte balance in organism.

Omentin is an adipokine mainly produced by omental human adipose tissue. Omentin levels are decreased in obesity and are negatively correlated with HOMA index and positively correlated with adiponectin and HDL-cholesterol.

Thus, it is necessary to continue investigating to get further knowledge about the physiological functions of these adipokines and their involvement in the physiopathology and therapy of obesity and its linked-disorders.

**Key words:** *Visfatin. Apelin. Omentin. Obesity. Insulin-resistance.*

### INTRODUCCIÓN

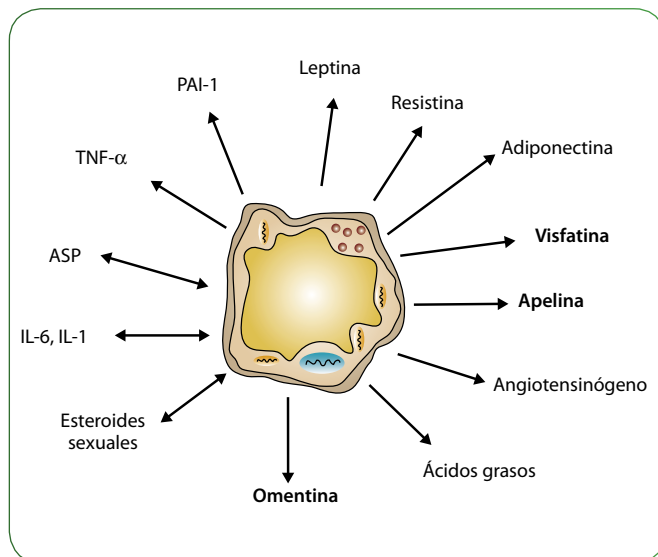
A lo largo de los últimos años, se viene considerando el tejido adiposo blanco como un importante órgano implicado en la homeostasis energética y el control del peso corporal. Además de su función como reservorio energético, el tejido adiposo blanco cumple una importante función como órgano secretor de numerosas moléculas bioactivas denominadas adipocinas, que participan en la regulación energética manteniendo el metabolismo corporal en un equilibrio adecuado<sup>(1)</sup>. El número de adipocinas identificadas secretadas por el tejido adiposo blanco va en aumento y, en la actualidad, se han descrito más de 50 moléculas de este tipo<sup>(2)</sup>. Entre otras, cabe destacar la leptina, la adiponectina, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), la resistina, la IL-1, la MCP-1, el PAI-1 y el angiotensinógeno (**Figura 1**). Estas adipocinas están implicadas en la regulación de la acumulación de grasa corporal, en el desarrollo del tejido adiposo, en el metabolismo energético y en el control de la ingesta, aunque también juegan un papel fundamental en la fisiopatología de diversos desórdenes metabólicos<sup>(3-6)</sup>. De hecho, si la producción de estas adipocinas no está bien regulada, se produce un desequilibrio en el control de la energía corporal, lo que facilita el desarrollo de diversas patologías como la obesidad, la resistencia a la insulina y la aterosclerosis, entre otras<sup>(7)</sup>.

Por otra parte, no todos los depósitos grasos presentan el mismo patrón de secreción de las diferentes adipocinas. En concreto, numerosos trabajos han demostrado que los depósitos de grasa visceral son metabólicamente más activos que los de grasa subcutánea y están más implicados en el desarrollo de patologías asociadas a la obesidad, como la diabetes de tipo 2 y la enfermedad coronaria<sup>(8)</sup>. Además, se ha relacionado el acúmulo de grasa visceral con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en el síndrome metabólico<sup>(9)</sup>.

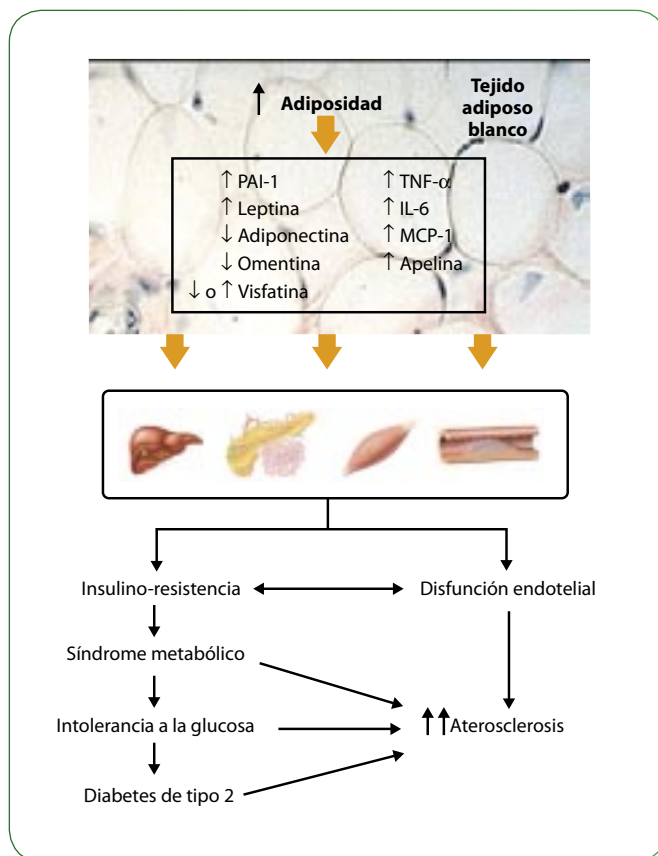
Así, el desarrollo de obesidad y de sus complicaciones asociadas está estrechamente ligado a la alteración en la funcionalidad de los adipocitos, fundamentalmente en la síntesis y secreción de adipocinas. Por tanto, este desequilibrio metabólico está iniciado y principalmente regulado por el tejido adiposo (**Figura 2**).

Sin embargo, no todas las adipocinas son producidas por el tejido adiposo de forma exclusiva, lo que pone de manifiesto otras funciones importantes de estas moléculas en la fisiología de diversos tejidos y órganos periféricos.

En el presente artículo se ha pretendido realizar una actualización de la función del tejido adiposo como órgano secretor. De entre todas la adipocinas descritas hasta la fecha, nos hemos centrado en el estudio de tres (visfatina, apelina y omen-



**Figura 1.** El tejido adiposo como órgano secretor: representación de algunas de las principales adipocinas (en negrita se señalan las que son objeto de la presente revisión).



**Figura 2.** Alteración de la producción de adipocinas y su implicación en la fisiopatología de la obesidad y sus complicaciones asociadas.

tina) identificadas recientemente, y con potencial relevancia en el desarrollo y la prevención de la obesidad y sus complicaciones asociadas. Sin embargo, todavía son necesarias nuevas investigaciones para comprender las funciones y los mecanismos implicados en la regulación de estas adipocinas, y conocer más en profundidad su posible papel en la fisiopatología de la obesidad.

## VISFATINA

En el año 2005, Fukuhara *et al.*<sup>(10)</sup> identificaron una nueva adipocina que se expresaba mayoritariamente en la grasa visceral tanto de roedores como de humanos. Además, sus niveles plasmáticos estaban correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos grasos viscerales, pero parecía no existir ninguna correlación con la grasa subcutánea, por lo que se denominó visfatina (del inglés *visceral fat*).

Esta adipocina de 52 KDa fue aislada por primera vez hace más de 10 años en colonias de linfocitos y se denominó *pre-B cell colony-enhancer factor* (PBEF), ya que se comprobó que este factor favorecía la formación y el desarrollo de colonias de linfocitos B y además inhibía la apoptosis de los neutrófilos; también se ha relacionado con diversas enfermedades de carácter inflamatorio. Esta adipocina, que también se ha denominado Nampt (*nicotinamide phosphoribosyltransferase*), actúa como la enzima que cataliza el primer paso en la biosíntesis de NAD desde nicotinamida. En relación con su producción, aparte del tejido adiposo visceral, la visfatina es producida también por la médula espinal, el hígado y el músculo esquelético, donde está implicada en una gran variedad de funciones<sup>(11,12)</sup>.

### Visfatina como adipocina: su papel en la obesidad y en la resistencia a la insulina

Aunque se ha detectado expresión del ARNm y secreción de visfatina en preadipocitos, su producción aumenta considerablemente tras la diferenciación a adipocitos maduros, lo cual sugiere una posible implicación de esta adipocina en el desarrollo y la diferenciación de los adipocitos y, por tanto, en el control de la adiposidad<sup>(10)</sup>.

En este sentido, se observó que en ratones KKAY, un modelo experimental de obesidad y diabetes de tipo 2, los niveles circulantes de visfatina estaban significativamente incrementados durante el desarrollo de la obesidad y, además, esto estaba acompañado de incrementos en la expresión génica de visfa-

tina en el tejido adiposo visceral, pero no en el hígado ni en el tejido adiposo subcutáneo. Además, se ha descrito que la alimentación de roedores con dieta rica en grasa conducía a una elevación en los niveles de visfatina plasmática, acompañada de incrementos del ARNm de la misma en grasa mesentérica (visceral), lo que sugiere que la visfatina podría jugar un papel en el desarrollo de obesidad y insulino-resistencia<sup>(10)</sup>.

Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto cierta controversia sobre el papel de la visfatina en estas patologías. Así, el estudio de Klötting *et al.*<sup>(13)</sup> no encontró cambios significativos en la expresión del gen de la visfatina en adipocitos del tejido adiposo subcutáneo y epididimal en ratas WOKW, un modelo poligénico de síndrome metabólico, al compararlas con los animales control.

Por otro lado, el ratón heterocigoto para visfatina (visfatina<sup>+/-</sup>) no presentaba obesidad y, además, sus niveles plasmáticos de insulina no resultaron ser significativamente diferentes en comparación con los ratones salvajes. Sin embargo, los niveles de glucosa plasmática fueron superiores en el grupo de ratones visfatina<sup>+/-</sup> tanto en ayunas como tras la ingesta, aunque las pruebas de tolerancia a la glucosa mostraron resultados similares en ambos grupos<sup>(10)</sup>. Estos estudios sugerían que la visfatina podría participar en la regulación del metabolismo glucídico. En este sentido, dos estudios de Choi *et al.* sugieren que la sobreexpresión de visfatina podría ser un mecanismo mediante el cual diversos agonistas de PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  y PPAR- $\delta$  mejoran la sensibilidad a la insulina en ratas OLEFT (genéticamente obesas e insulino-resistentes)<sup>(14)</sup>, así como en ratas Wistar alimentadas con una dieta rica en grasa<sup>(15)</sup>.

Respecto al papel de la visfatina en la obesidad humana, diversos trabajos han mostrado también resultados contradictorios. Así, mientras que algunos estudios apoyan una correlación positiva de los niveles plasmáticos de visfatina con la obesidad visceral<sup>(10,16-18)</sup>, otros no apoyan esta asociación. En concreto, Berndt *et al.*<sup>(19)</sup> no encontraron ninguna relación entre los niveles plasmáticos de visfatina y la masa grasa visceral en sujetos obesos. No obstante, también hallaron que la expresión del ARNm de visfatina en la grasa visceral estaba significativamente correlacionada con la grasa corporal total, mientras que la expresión génica de visfatina en la grasa subcutánea no guardaba relación con el índice de masa corporal (IMC). Estos hallazgos sugieren que los niveles de expresión génica de visfatina en la grasa visceral están correlacionados con medidas antropométricas de obesidad, pero no con la grasa visceral. En este mismo contexto, Hammarstedt *et al.*<sup>(20)</sup> también mostraron que no existían correlaciones de los niveles circulantes de visfatina ni con la cantidad de grasa abdominal ni con el cociente cintura/cadera en pacientes diabéticos.

Tabla 1. **RESUMEN DE LA RELACIÓN ENTRE APELINA, OMENTINA Y VISFATINA EN MODELOS DE OBESIDAD Y/O INSULINO-RESISTENCIA**

	Niveles en modelos de obesidad y/o insulino-resistencia
Omentina	↓ Yang <i>et al.</i> <sup>(60)</sup> ↓ De Souza Batista <i>et al.</i> <sup>(61)</sup> ↓ Tan <i>et al.</i> <sup>(62)</sup>
Apelina	↑ Boucher <i>et al.</i> <sup>(38)</sup> ↑ Daviaud <i>et al.</i> <sup>(51)</sup> ↑ Castan-Laurell <i>et al.</i> <sup>(53)</sup> ↑ Li <i>et al.</i> <sup>(56)</sup> Tratamiento con apelina (Higuchi <i>et al.</i> ) <sup>(59)</sup> ↓ adiposidad ↑ sensibilidad a insulina
Visfatina	↑ Fukuhara <i>et al.</i> <sup>(10)</sup> ↑ Araki <i>et al.</i> <sup>(16)</sup> ↑ Filippatos <i>et al.</i> <sup>(17)</sup> ↑ Haider <i>et al.</i> <sup>(18)</sup> = Klöting <i>et al.</i> <sup>(13)</sup> = Berndt <i>et al.</i> <sup>(19)</sup> ↓ Wang <i>et al.</i> <sup>(21)</sup> ↓ Sun <i>et al.</i> <sup>(22)</sup> ↓ Pagano <i>et al.</i> <sup>(23)</sup> ↓ Li <i>et al.</i> <sup>(56)</sup>

Por otro lado, otros trabajos han asociado de forma inversa los niveles circulantes de visfatina y el desarrollo de obesidad. En este sentido, un estudio observó que la visfatina plasmática se correlacionaba negativamente con la grasa visceral en humanos predispuestos genéticamente a desarrollar obesidad<sup>(21)</sup>, y asociaron los niveles circulantes de visfatina con un perfil lipídico beneficioso en sujetos no diabéticos. Además, el estudio de Sun *et al.*<sup>(22)</sup> percibió que los individuos sometidos a sobrealimentación durante un periodo de 7 días que ganaban un mayor porcentaje de grasa corporal presentaban valores disminuidos de visfatina en comparación con el grupo que ganaba menos grasa. En este sentido, Pagano *et al.*<sup>(23)</sup> mostraron que, mientras que los niveles de expresión de visfatina en el tejido adiposo visceral de humanos se encontraban elevados en situación de obesidad, la expresión en el tejido adiposo subcutáneo y los niveles circulantes disminuían.

El análisis de los cambios que la pérdida de peso en pacientes obesos provoca sobre los niveles circulantes de visfatina tampoco ha arrojado resultados concluyentes. Así, algunos

trabajos han publicado incrementos en los niveles de visfatina circulantes tras la disminución de los depósitos grasos y pérdida de peso posterior a gastroplastia<sup>(24)</sup> y cirugía bariátrica<sup>(25)</sup>. Sin embargo, otro estudio demuestra una disminución de los niveles de visfatina tras la pérdida de peso posterior a la colocación de una banda gástrica<sup>(26)</sup>. En cuanto a los estudios en humanos que relacionan visfatina e insulino-resistencia, Chen *et al.*<sup>(27)</sup> demostraron que la concentración de visfatina circulante en pacientes diabéticos de tipo 2 estaba incrementada y que, además, se acompañaba de una disminución de los niveles de adiponectina. Sin embargo, otros estudios no encontraron ninguna correlación entre los niveles plasmáticos de visfatina y diversos parámetros indicadores de insulino-resistencia tales como el índice HOMA, lo que sugiere que la visfatina no está relacionada con la resistencia a la insulina en humanos<sup>(19,23)</sup>. En este sentido, y contrariamente a lo hallado en roedores, Hammarstedt *et al.*<sup>(20)</sup> observaron que ni la expresión génica ni los niveles circulantes de visfatina están regulados por las tiazolidinedionas en humanos, y proponen que la visfatina no contribuye a los efectos insulino-sensibilizadores de estos fármacos.

La **Tabla 1** resume los resultados obtenidos en diferentes estudios sobre la relación de la visfatina con la obesidad y el desarrollo de insulino-resistencia.

### Visfatina e inflamación

Durante los últimos años, diversos estudios han asociado la obesidad a un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el que el TNF- $\alpha$  juega un papel fundamental<sup>(28)</sup>. Bajo este punto de vista, diversos trabajos han demostrado la capacidad de la visfatina de inducir la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en monocitos CD14<sup>+</sup><sup>(29)</sup>, que se sabe contribuyen a disminuir la sensibilidad a la insulina.

Sin embargo, el papel que juegan el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y otras citocinas proinflamatorias en la producción de visfatina es también controvertido. Así, mientras que algunos estudios han observado que el TNF- $\alpha$  y la IL-6 inhibían la síntesis de visfatina en adipocitos 3T3-L1<sup>(30-32)</sup>, otro trabajo en adipocitos humanos ha mostrado que el tratamiento con TNF- $\alpha$  provoca un incremento en la expresión génica de visfatina<sup>(33)</sup>.

### Visfatina y sus propiedades insulino-miméticas

Otro de los aspectos cuestionados de las acciones de la visfatina ha sido la demostración de las propiedades insulino-miméticas descritas por el estudio inicial de Fukuhara *et al.* en

distintos tipos celulares. De hecho, se observó, tanto en adipocitos 3T3-L1 como en miocitos L6, que la presencia de visfatina en el medio de cultivo incrementaba significativamente la captación de glucosa y el acúmulo de triglicéridos, pero disminuía la producción de glucosa en hepatocitos de forma similar a la insulina, y a dosis semejantes. Además, esta adipocina, al igual que la insulina, estimulaba la expresión de genes adipogénicos y lipogénicos como el PPAR $\gamma$ , las C/EBP y FAS en cultivos de adipocitos<sup>(10)</sup>.

Por otra parte, se comprobó también que la administración *in vivo* de visfatina a ratones KKAY (obesos e insulino-resistentes) mejoraba la sensibilidad a la insulina y derivaba en una disminución significativa de los niveles circulantes de glucosa e insulina. Se observaron acciones similares de la visfatina en ratones deficientes en insulina tras el tratamiento con estreptozotocina. Además, se sugirió que el efecto hipoglucemiante de ambas hormonas, insulina y visfatina, podría ser aditivo, pese a que las concentraciones circulantes de visfatina son significativamente menores que las de la insulina en condiciones fisiológicas<sup>(10)</sup>.

Asimismo, Fukuhara *et al.* describieron que el efecto insulino-mimético de la visfatina estaba mediado a través de la interacción sobre el propio receptor de insulina. En este caso, la visfatina interaccionaría sobre un lugar diferente al lugar sobre el que actúa la insulina, lo que sugiere que la visfatina activaría el receptor de insulina a través de un nuevo mecanismo que aún no ha sido descrito<sup>(10)</sup>.

Sin embargo, estos resultados están en entredicho porque no han sido corroborados por otros investigadores. De hecho, Revollo *et al.*<sup>(34)</sup> describieron que no fueron capaces de reproducir los efectos insulino-miméticos de la visfatina en la adipogénesis, la captación de glucosa, la señalización de insulina o la reducción plasmática de glucosa. Además, Fukuhara *et al.* recientemente se han retractado del artículo en el que se describen los hallazgos que sugieren propiedades insulino-miméticas para la visfatina<sup>(35)</sup>. No obstante, otro grupo independiente ha publicado recientemente un experimento en el que observaron propiedades insulino-miméticas tras el tratamiento con visfatina en cultivo de osteoblastos<sup>(36)</sup>.

## APELINA

La apelina, inicialmente aislada de extracto de estómago bovino, fue identificada como el ligando del receptor “huérfano” APJ, el cual se había identificado años atrás<sup>(37)</sup>.

Sin embargo, no fue hasta 2005 cuando Boucher *et al.*<sup>(38)</sup> describieron esta proteína por primera vez como una adipocina producida por el tejido adiposo blanco. Estos autores de-

tectaron niveles de ARNm y de proteína tanto en adipocitos como en células estroma-vasculares en tejido adiposo blanco de roedores y de humanos, y describieron que su expresión aumenta con la diferenciación adipocitaria. Además, observaron que los niveles de expresión génica de apelina en ratones son similares en la grasa subcutánea y en la grasa intraabdominal. Al igual que ocurre con otras adipocinas, la producción de apelina no es exclusiva del tejido adiposo blanco. De hecho, se han detectado niveles del ARNm de la apelina en otros tejidos como corazón, cerebro, pulmón, testículos, ovarios, glándulas mamarias, riñón y tejido adiposo pardo<sup>(39,40)</sup>. También se ha detectado expresión del ARNm de la apelina en músculo esquelético, aunque en cantidades menores en comparación con el corazón, riñón o tejido adiposo blanco<sup>(38)</sup>.

La apelina tiene importantes propiedades biológicas, tal como se puede deducir de la amplia distribución de su receptor APJ. Este receptor acoplado a proteínas G posee 7 dominios transmembrana, y su localización es muy diversa. Se ha detectado la expresión de dicho receptor en cerebro y otros tejidos periféricos como corazón, riñón, estómago, músculo y tejido adiposo, así como en vasos renales, pulmonares y células endoteliales en el endocardio<sup>(41-45)</sup>.

La apelina circulante se puede encontrar en diversas isoformas de alto peso molecular. Todas ellas provienen de una misma proteína precursora de 77 aminoácidos y que se metaboliza hasta distintos fragmentos de menor peso molecular. Inicialmente, la apelina fue aislada *in vivo* como apelina-36. Sin embargo, también se ha detectado la presencia en plasma de fragmentos más pequeños como son la apelina-17 y la apelina-13<sup>(46)</sup>. También se postula que puede existir un fragmento de menor tamaño (apelina-12), pero no ha sido aislado *in vivo*. A nivel plasmático, la isoforma que se encuentra con mayor abundancia es la apelina-13, a concentraciones de orden picomolar<sup>(46)</sup>. Además, diversos estudios apuntan a que la apelina-13 es el fragmento de mayor actividad biológica<sup>(43)</sup>.

Los péptidos funcionales de la apelina son metabolizados por la enzima convertidora de angiotensina-2 o, al menos, éste es el único mecanismo descrito hasta la fecha. Esta enzima libera un residuo de fenilalanina transformando la apelina-36 y la apelina-13 en péptidos inactivos<sup>(47)</sup>. Numerosos estudios han puesto de manifiesto el indudable papel de la apelina sobre el sistema cardiovascular y sobre el balance de agua y electrolitos del organismo<sup>(30)</sup>.

En la presente revisión nos vamos a centrar en las funciones de la apelina como adipocina producida y secretada por el tejido adiposo, y su papel en la obesidad y la resistencia a la insulina. Para profundizar en el estudio de las acciones de la apelina sobre otras funciones, se recomienda la lectura de

revisiones más específicas en este campo como las publicadas por J. Beltowski<sup>(30)</sup>, C.J. Charles<sup>(48)</sup> o C. Carpié *et al.*<sup>(49)</sup>.

### La apelina como adipocina: papel en la obesidad y la resistencia a la insulina

La regulación de la apelina ha sido estudiada en diversos modelos animales de obesidad. El trabajo publicado por Boucher *et al.* demostró que una dieta rica en grasa no modificaba la expresión génica de la apelina en ratones resistentes al desarrollo de obesidad e insulino-resistencia inducida por dieta<sup>(38)</sup>. Igualmente, tampoco se modificó la expresión de esta adipocina en animales que desarrollaron una obesidad inducida por la dieta, pero cuyos niveles de insulina y glucosa permanecieron dentro de la normalidad. Sin embargo, se detectó un incremento muy significativo en la expresión de apelina a nivel del tejido adiposo en aquellos modelos animales en los que el desarrollo de obesidad se acompañaba de resistencia a la insulina. Además, estudios en humanos pusieron también de manifiesto el incremento de apelina tanto en tejido adiposo como a nivel plasmático en pacientes obesos que, a su vez, sufrían de hiperinsulinemia. Estos resultados sugieren la participación de la insulina en la regulación transcripcional del gen de la apelina en el tejido adiposo<sup>(38)</sup>.

Esta hipótesis se vio reforzada al observar que los niveles de expresión génica de apelina disminuían significativamente tras 24 horas de ayuno en asociación con la caída de los niveles plasmáticos de insulina. Por el contrario, tras la ingesta, los niveles de apelina recuperaron los valores normales, coincidiendo con el incremento de glucosa e insulina plasmáticas<sup>(38)</sup>.

La utilización de un modelo experimental de ratones con diabetes de tipo 1, inducida por tratamiento con estreptozotocina, permitió demostrar que el principal estimulante de la apelina era la insulina y no la glucosa. De hecho, estos ratones, que presentaban elevados niveles de glucosa plasmática, pero con déficit de insulina, exhibían una disminución de la expresión de apelina en los adipocitos. Por otra parte, en ratones *db/db*, carentes del receptor de la leptina, se demostró que existía una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de insulina y los niveles del ARNm de la apelina en tejido adiposo, mientras que no se observó ninguna correlación con los niveles plasmáticos de glucosa<sup>(38)</sup>.

La inyección (vía intraperitoneal) de insulina tras 24 horas de ayuno provocaba un incremento de los niveles de ARNm de la apelina en adipocitos aislados. Además, el tratamiento de adipocitos 3T3-F442A con insulina provocó un aumento dosis y tiempo-dependiente de los niveles de ARNm de la apelina<sup>(38,50)</sup>.

En conclusión, los resultados anteriores demuestran el efecto estimulante de la insulina *per se* sobre la expresión y secreción de apelina tanto *in vitro* como *in vivo*.

Numerosos trabajos han demostrado que la obesidad y la resistencia a la insulina están asociadas con niveles circulantes elevados de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ <sup>(28)</sup>. Daviaud *et al.*<sup>(51)</sup> encontraron una correlación altamente positiva entre la expresión génica de apelina y TNF- $\alpha$  en tejido adiposo de sujetos obesos y delgados. Por otra parte, la inyección de TNF- $\alpha$  *in vivo* provocó un aumento tanto de la expresión de apelina en tejido adiposo como sobre los niveles circulantes de la misma. Estos mismos autores mostraron la existencia de un efecto estimulante del TNF- $\alpha$  sobre la producción de apelina en adipocitos murinos 3T3-F442A y en cultivos de tejido adiposo humano<sup>(51)</sup>. Sin embargo, Kralisch *et al.*<sup>(52)</sup> no observaron ningún efecto del TNF- $\alpha$  sobre la expresión de apelina en células 3T3-L1. Respecto a la relación entre el TNF- $\alpha$  y la producción de apelina sobre la sensibilidad a la insulina, un estudio observó que el seguimiento de una dieta hipocalórica disminuyó los niveles plasmáticos circulantes de insulina, apelina y TNF- $\alpha$  en mujeres obesas. Además, estos efectos se acompañaron de una disminución de los niveles del ARNm de la apelina y de su receptor (APJ) en el tejido adiposo<sup>(53)</sup>.

En los últimos años también se ha considerado el estrés oxidativo como otro factor asociado a la obesidad que provoca alteraciones en la homeostasis energética<sup>(54)</sup>. En este sentido, García-Díaz *et al.*<sup>(55)</sup> observaron una correlación positiva entre los niveles de expresión génica de apelina en tejido adiposo subcutáneo y los niveles hepáticos de malondialdehído, un marcador de estrés oxidativo.

Otros estudios han examinado los efectos de distintas hormonas y compuestos relacionados con la resistencia a la insulina sobre la producción de apelina. Así, en adipocitos 3T3-L1 se ha observado que mientras que los glucocorticoides provocan una disminución dosis-dependiente de los niveles del ARNm de la apelina<sup>(50)</sup>, la hormona de crecimiento (GH) estimula de manera tiempo y dosis-dependiente su expresión y secreción<sup>(52)</sup>. Sin embargo, ni el tratamiento con el agonista de PPAR $\gamma$  troglitazona ni con isoproterenol provocan acciones significativas sobre la regulación de la expresión génica de apelina en adipocitos 3T3-L1<sup>(50,52)</sup>.

### ¿Es beneficiosa o perjudicial la hiperproducción de apelina en obesidad?

El hecho de que diversos parámetros involucrados en la resistencia insulínica (como la cantidad de masa grasa, los eleva-

dos niveles séricos de glucosa, insulina y lípidos, además de la sobreexpresión de TNF- $\alpha$ ) podrían estar involucrados en la regulación de la expresión y producción de apelina en el tejido adiposo ha llevado a algunos autores a proponer a la apelina como un firme nexo de unión entre la obesidad y diferentes desórdenes asociados a esta enfermedad, como por ejemplo la inflamación y la resistencia a la insulina<sup>(51,52,56)</sup>. Sin embargo, todavía no está bien establecido si la sobreproducción de apelina ayuda al desarrollo de resistencia insulínica o si, por el contrario, la sobreproducción de apelina podría ser una de las últimas protecciones previas al desarrollo de diabetes de tipo 2 y patología cardiovascular<sup>(49,57)</sup>. Así, Valle *et al.*<sup>(58)</sup> han descrito recientemente que la administración central crónica de apelina-13 durante 10 días incrementa la ingesta, el peso corporal, la actividad motora y la temperatura corporal en ratones C57BL/6. Por el contrario, otro estudio parece apoyar el papel protector de la apelina en la obesidad y la insulino-resistencia, ya que la administración intraperitoneal de la misma reduce la adiposidad y los niveles de triglicéridos circulantes, y mejora la sensibilidad a la insulina en ratones con obesidad inducida por la ingesta de dietas ricas en grasa. Estos efectos de la apelina parecen estar mediados por sus acciones estimulantes sobre la producción de adiponectina, la expresión de UCP1 en tejido adiposo marrón y del gasto energético<sup>(59)</sup>.

## OMENTINA

En 2006, Yang *et al.* identificaron una nueva adipocina de producción selectiva del tejido adiposo omental de humanos a la que denominaron omentina<sup>(60)</sup>. Esa proteína de 313 aminoácidos posee una secuencia señal de secreción en su extremo amino-terminal de aproximadamente 17 o 18 aminoácidos y también posee un dominio relacionado con la familia del fibrinógeno. Curiosamente, sólo se ha detectado expresión de ARNm de omentina en tejido adiposo omental de humanos y primates y no en tejido adiposo subcutáneo. Además, y a diferencia de otras adipocinas, la omentina parece ser producida por las células estroma-vasculares y no por los adipocitos<sup>(60)</sup>.

Sin embargo, y al igual que ocurre con la visfatina y la apelina, la producción de omentina no es exclusiva del tejido adiposo, ya que también se ha detectado expresión de la misma, aunque en menor cantidad, en pulmón y corazón, mientras que la expresión en riñón y músculo parece ser ínfima.

En ratones, por ejemplo, no se detectaron niveles de ARNm de omentina en ningún depósito graso, pero se encontró una

elevada expresión en intestino, en coincidencia con el patrón de expresión de la intelectina, idéntica en cuanto a secuencia a la omentina<sup>(60)</sup>.

Con respecto a las acciones de la omentina, se ha descrito que incrementa la captación y el transporte de glucosa, estimulado por insulina tanto en adipocitos humanos subcutáneos como viscerales, y también provoca la activación de Akt, una de las proteínas que participan en la señalización de la insulina<sup>(60)</sup>.

Esta adipocina, a nivel local (tejido adiposo omental), parece tener una acción autocrina y paracrina al mejorar el metabolismo glucídico y participar en la distribución de grasa entre los depósitos viscerales y subcutáneos<sup>(60)</sup>. Además, como la omentina circula también por el torrente circulatorio, podría desempeñar una función endocrina en otros órganos como hígado, músculo y tejido adiposo subcutáneo, mejorando la sensibilidad a la insulina y, por tanto, regulando el metabolismo y acúmulo de nutrientes. Estos hallazgos sugieren importantes funciones fisiológicas para esta adipocina y un papel clave en la patogénesis de enfermedades como la obesidad y la insulino-resistencia<sup>(60)</sup>.

## Omentina y obesidad

Son pocos los estudios que han analizado el papel de la omentina sobre el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina. En este sentido, un trabajo publicado en 2007 por De Souza-Batista *et al.* demostró que los niveles de expresión génica en tejido adiposo omental y la secreción de omentina están disminuidos en la obesidad<sup>(61)</sup>. Esta investigación demostró además una correlación negativa entre los niveles circulantes de omentina 1 y el IMC, la circunferencia de cintura, los niveles de leptina y el índice de insulino-resistencia HOMA. Por el contrario, encontró una correlación positiva y significativa entre los niveles plasmáticos de omentina y los niveles circulantes de adiponectina y colesterol HDL<sup>(61)</sup>.

Respecto a los mecanismos que regulan la secreción de omentina, un estudio reciente ha descrito que la glucosa y la insulina disminuyen de forma dosis-dependiente la expresión génica, los niveles de proteína y la cantidad de omentina secretada en explantes de tejido adiposo omental<sup>(62)</sup>. Además, la inducción de hiperinsulinemia en sujetos sanos condujo a una reducción de los niveles plasmáticos de omentina 1<sup>(62)</sup>.

Todas estas observaciones apuntan a que la disminución en los niveles plasmáticos de omentina podría indicar consecuencias metabólicas o de las comorbilidades asociadas con la obesidad.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El reciente descubrimiento e identificación de visfatina, apelina y omentina como nuevas adipocinas producidas y secretadas por el tejido adiposo pone de manifiesto el creciente interés en el estudio de este órgano, y remarca su papel clave en el control y la regulación del metabolismo y la homeostasis energética. Asimismo, los resultados publicados hasta la fecha en relación con el papel de estas adipocinas en la regulación del peso corporal y del metabolismo glucídico y lipídico dejan en el aire algunas cuestiones sobre las que se debe continuar investigando. Por todo ello, el estudio y la comprensión de las funciones fisiológicas de estas nuevas adipocinas, y su regulación en alteraciones metabólicas como la obesidad y la resistencia a la insulina, resultan de vital importancia de cara a nuevos avances en la terapia de estas patologías de gran incidencia en nuestra sociedad actual.

## AGRADECIMIENTOS

*Silvia Lorente-Cebrián disfruta de una beca predoctoral "FPU" del Ministerio de Educación y Ciencia. Parte de este trabajo ha sido financiado por el Proyecto AGL2006-04716/ALI del Ministerio de Ciencia y Tecnología y por la "Línea Especial" de Investigación "Nutrición, Salud y Obesidad" (Universidad de Navarra).*

## BIBLIOGRAFÍA

- Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-45.
- Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol* 2005; 184: 285-93.
- Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-47.
- Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 329-39.
- Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-73.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-55.
- Trayhurn P, Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1237-49.
- Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 367-73.
- Rodríguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2169-75.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
- Campos DB, Palin MF, Bordinon V, Murphy BD. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 223-31.
- Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 804-16.
- Klötting N, Klötting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 1070-2.
- Choi KC, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Effect of PPAR-alpha and -gamma agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF-alpha in visceral fat of OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 747-53.
- Choi KC, Lee SY, Ryu OH, Lee KW, Kim SM, et al. Effect of PPAR-delta agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and resistin in rat adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 62-7.
- Araki S, Dobashi K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y, et al. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 384-8.
- Filipatos TD, Derdemzis CS, Kioortsis DN, Tselepis AD, Alisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 323-6.
- Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 548-9.
- Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-6.
- Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson PA, Laakso M, et al. Visfatin is an adipokine, but it is

- not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1181-4.
21. Wang P, van Greevenbroek MM, Bouwman FG, Brouwers MC, van der Kallen CJ, Smit E, et al. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch* 2007; 454: 971-6.
  22. Sun G, Bishop J, Khalili S, Gill V, Pace D, et al. Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 399-404.
  23. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3165-70.
  24. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Scherthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1886-9.
  25. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2391-5.
  26. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1578-81.
  27. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-9.
  28. Moreno-Aliaga MJ, Campión J, Milagro FI, Berjón A, Martínez JA. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes* 2005; 1: 1-16.
  29. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-58.
  30. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: RA112-9.
  31. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E586-90.
  32. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: R1-8.
  33. Hector J, Schwarzloh B, Goehring J, Strate TG, Hess UF, Deuretzbacher G, et al. TNF-alpha alters visfatin and adiponectin levels in human fat. *Horm Metab Res* 2007; 39: 250-5.
  34. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007; 6: 363-75.
  35. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Retraction. *Science* 2007; 318: 565.
  36. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 201-10.
  37. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-6.
  38. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
  39. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452: 25-35.
  40. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
  41. De Mota N, Lenkei Z, Llorens-Cortés C. Cloning, pharmacological characterization and brain distribution of the rat apelin receptor. *Neuroendocrinology* 2000; 72: 400-7.
  42. O'Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1492: 72-80.
  43. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Signal* 2005; 17: 415-26.
  44. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-(Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255-60.
  45. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005; 126: 233-40.
  46. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. Molecular properties of apelin: tissue

- distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1538: 162-71.
47. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, O'Dowd BF. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146: 231-6.
  48. Charles CJ. Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5: 1-10.
  49. Carpené C, Dray C, Attané C, Valet P, Portillo MP, Churruga I, et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J Physiol Biochem* 2007; 63: 359-73.
  50. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005; 132: 27-32.
  51. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNF $\alpha$  up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006; 20: 1528-30.
  52. Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Growth hormone induces apelin mRNA expression and secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2007; 139: 84-9.
  53. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacikova M, Kovacova Z, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 905-10.
  54. Martínez JA. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: an slalom to obesity and insulin resistance. *J Physiol Biochem* 2006; 62: 303-6.
  55. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol Cell Biochem* 2007; 305: 87-94.
  56. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544-8.
  57. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol* 2005; 245: 7-9.
  58. Valle A, Hoggard N, Adams AC, Roca P, Speakman JR. Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 79-84.
  59. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 2007; 148: 2690-7.
  60. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1253-61.
  61. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655-61.
  62. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-8.