



Centre de référence en agriculture
et agroalimentaire du Québec

Comité production porcine

Colloque sur la production porcine « *Comment faire autrement?* »

Le mardi 7 novembre 2006, Hôtel Universel Best Western, Drummondville

L'importance du tissu adipeux pour la reproduction chez la truie

Marie-France PALIN, Ph.D.

Chercheuse

Agriculture et Agroalimentaire Canada

Centre de recherche et de développement sur le bovin laitier et le porc

Sherbrooke

et

Bruce D. MURPHY, Ph.D.

Professeur et chercheur

Directeur du Centre de recherche en reproduction animale

Université de Montréal, Faculté de médecine vétérinaire, Saint-Hyacinthe

Note : Cette conférence a été présentée lors de l'événement
et a été publiée dans le cahier des conférences.

Pour commander le cahier des conférences, consultez

le catalogue des publications du CRAAQ

Vous retrouverez ce
document sur le site
Agrireseau.qc.ca



L'importance du tissu adipeux pour la reproduction chez la truie

LE TISSU ADIPEUX, PLUS QU'UN ORGANE D'ENTREPOSAGE

Jusqu'à tout récemment, on considérait le tissu adipeux comme un organe passif qui permet l'entreposage et la mobilisation de gras lors des périodes de surplus ou de carence énergétique. On attribue aussi au tissu adipeux un rôle de soutien, de protection mécanique et d'isolation thermique de l'organisme (Pond, 1999). Nous savons aujourd'hui que le tissu adipeux est un organe endocrinien majeur ayant un rôle clé sur la balance énergétique, le métabolisme du glucose et des lipides, la réponse immunitaire et même la reproduction. De plus, il est maintenant reconnu que les cellules adipeuses sont le siège d'une activité métabolique intense et qu'elles sont capables de sécréter une multitude de facteurs vers la circulation sanguine. Quantitativement, les acides gras sont sécrétés en plus grande quantité par les cellules adipeuses, mais ces dernières peuvent également sécréter diverses hormones (ex. cortisol) et protéines. À ce jour, plus de 50 protéines différentes, sécrétées par les cellules adipeuses, ont été identifiées et sont maintenant regroupées sous le terme d'*adipokines* (Trayhurn et Wood, 2004). Les adipokines présentent une grande diversité en termes de structure et de fonction physiologique (Figure 1).

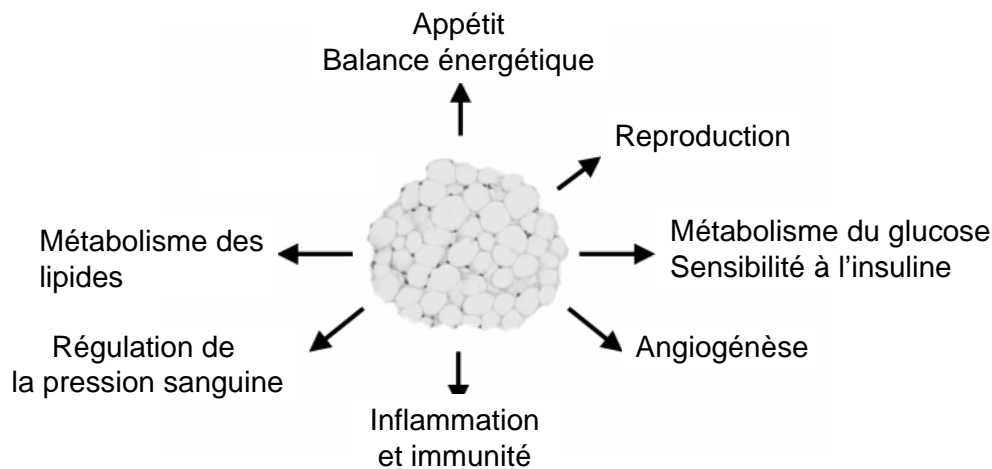


Figure 1. Voies métaboliques et physiologiques dans lesquelles le tissu adipeux est impliqué via la sécrétion d'adipokines (adapté de Trayhurn, 2005)

Ainsi, plusieurs adipokines sont reliées au système immunitaire (ex. **TNF-alpha**, **IL-6**, **TGF-beta**), d'autres à la régulation de la pression sanguine (ex. angiotensinogène), à la formation des vaisseaux sanguins (ex. **VEGF**), au métabolisme des lipides et du glucose (ex. adiponectine) ou encore à la prise alimentaire et à la balance énergétique (ex. leptine). Jusqu'à maintenant, l'adipokine ayant reçue le plus d'attention est très certainement la *leptine*, découverte en 1994 et identifiée comme étant le gène responsable du phénotype d'obésité morbide chez les souris obèses *ob/ob* (Zhang *et al.*, 1994).

LA LEPTINE

En 1994, on rapporte que la leptine est produite par le tissu adipeux puis sécrétée dans le sang. Depuis ce temps, plusieurs autres sites de production de la leptine ont été identifiés tels que le placenta, l'estomac, la glande mammaire, les glandes surrénales, le muscle squelettique et les os (Budak *et al.*, 2006). Pour ces tissus, la production de leptine serait de plus faible niveau et son action serait plutôt de type paracrine (c.-à-d. action locale sur le même tissu). La leptine a d'abord suscité beaucoup d'intérêt en tant que facteur de satiété qui régule la prise alimentaire et les dépenses énergétiques (Zhang *et al.*, 1994). Nous savons maintenant que la leptine est une hormone protéique qui est aussi impliquée dans la reproduction et l'immunité et qu'elle a la capacité d'influencer la régulation de diverses hormones, telles que le **GnRH**, **FSH**, **LH**, **ACTH**, cortisol et l'hormone de croissance (Barash *et al.*, 1996; Chehab *et al.*, 1997; Cunningham *et al.*, 1999).

Importance de la leptine en reproduction

L'influence de la leptine sur la reproduction a d'abord été démontrée par Chehab *et al.* (1996) qui ont observé, chez les souris infertiles *ob/ob*, un retour à une fertilité normale à la suite d'injections de leptine. Il a ensuite été démontré que la leptine peut accélérer l'âge de la puberté chez les rats (Ahima *et al.*, 1997; Cheung *et al.*, 1997). Enfin, un plus court intervalle «mise bas – oestrus» a été observé chez les vaches ayant de plus grandes concentrations plasmatiques de leptine (Liefers *et al.*, 2003).

Chez le porc, les effets de la leptine sur les embryons, les divers tissus reproducteurs et sur l'axe neuroendocrinien ont aussi été rapportés (Figure 2). La présence de récepteurs de la leptine au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse, de l'utérus, des ovaires et des embryons suggère une action directe de cette adipokine sur ces tissus (Barb *et al.*, 1997; Lin *et al.*, 2000; Ruiz-Cortés *et al.*, 2000).

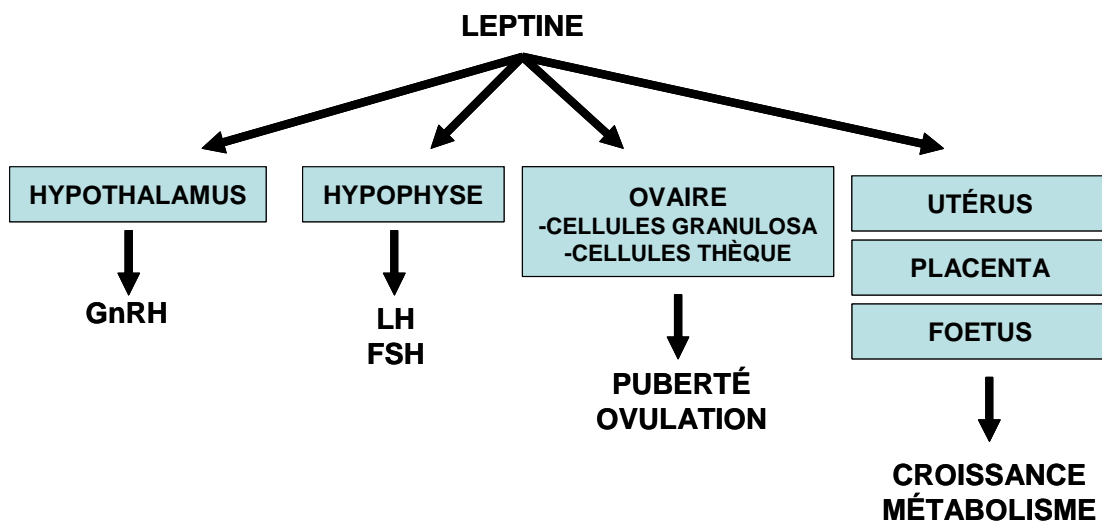


Figure 2. Effets de la leptine sur les différents tissus impliqués dans la reproduction chez la truie (adapté de Hossner, 1998)

Différentes études ont démontré que la leptine serait impliquée dans le **développement de la puberté** chez la truie. Ainsi, pendant le développement de la puberté, les concentrations de leptine circulante augmentent (Qian *et al.*, 1999) de concert avec l'augmentation de l'hormone lutéinisante et de l'œstradiol (hormones nécessaires à l'initiation de l'ovulation). Des études *in vitro* ont aussi démontré que la leptine peut entraîner la relâche de **GnRH** et de **LH** chez le porc (Barb, 1999). Une **action directe de la leptine sur les ovaires** a aussi été démontrée chez le porc. Ainsi, il a été rapporté que la leptine peut augmenter, *in vitro*, la relâche de progestérone et d'œstrogène par les follicules et que cet effet varie selon le stade de développement des follicules et selon les niveaux de **LH** et de **FSH** présents (Gregoraszcuk *et al.*, 2003). Enfin, notre équipe de recherche a observé que la leptine, à des doses physiologiques, stimule la relâche de progestérone par les cellules de la granulosa (cellules de l'oocyte), alors que de fortes doses l'inhibent (Ruiz-Cortés *et al.*, 2003). En résumé, les nombreux travaux effectués sur la truie jusqu'à maintenant confirment que la leptine serait un signal métabolique nécessaire à l'activation de l'axe reproducteur et à l'apparition de la puberté chez la truie.

Diverses études suggèrent également que la leptine aurait un rôle clé pendant la **gestation**. Récemment, l'expression des récepteurs de la leptine a été confirmée dans les oocytes et les embryons porcins avant leur implantation (Craig *et al.*, 2004; Craig *et al.*, 2005). Ces mêmes auteurs ont de plus démontré que la leptine améliore la maturation des oocytes porcins et augmente le développement embryonnaire *in vitro*. Toujours chez le porc, il a été observé que la leptine est plus abondante dans les placentas de fœtus présentant une croissance normale comparativement aux embryons ayant une croissance retardée (Ashworth *et al.*, 1998). Toutes ces études suggèrent donc un rôle probable de la leptine dans la croissance et le développement de l'embryon porcine.

L'ADIPONECTINE

L'adiponectine est l'adipokine la plus abondante produite par le tissu adipeux. Contrairement aux autres adipokines connues (ex. leptine, résistine et TNF- α), les niveaux d'expression de l'ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux, ainsi que sa concentration dans le plasma sanguin, sont diminués chez les personnes souffrant d'obésité, de diabète de type II, et de maladies coronariennes (Kadowaki et Yamauchi, 2005). L'action de l'adiponectine est de plus mise en évidence chez les souris déficientes en adiponectine qui développent une résistance à l'insuline et au diabète de type II (Kadowaki et Yamauchi, 2005). Chez un autre modèle murin, l'injection d'adiponectine dans la circulation sanguine diminue les niveaux de glucose sanguin et améliore la résistance à l'insuline de ces souris (Yamauchi *et al.*, 2001). En plus de ces effets antidiabétiques, l'adiponectine présente aussi une activité anti-inflammatoire, antiangiogénique et antiathérogénique (Kadowaki et Yamauchi, 2005).

Chez le porc, les animaux présentant une adiposité élevée ont aussi une concentration plasmatique plus faible en adiponectine comparativement aux animaux plus maigres (Jacobi

et al., 2004). Nous avons récemment observé que le transcrite de l'adiponectine ne s'exprime que dans le tissu adipeux alors que ses récepteurs (AdipoR1 et AdipoR2) se retrouvent dans plusieurs autres tissus périphériques (Figure 3; Lord *et al.*, 2005). La présence des récepteurs de l'adiponectine dans les ovaires et l'utérus laisse donc supposer une action directe de l'adiponectine sur ces tissus.

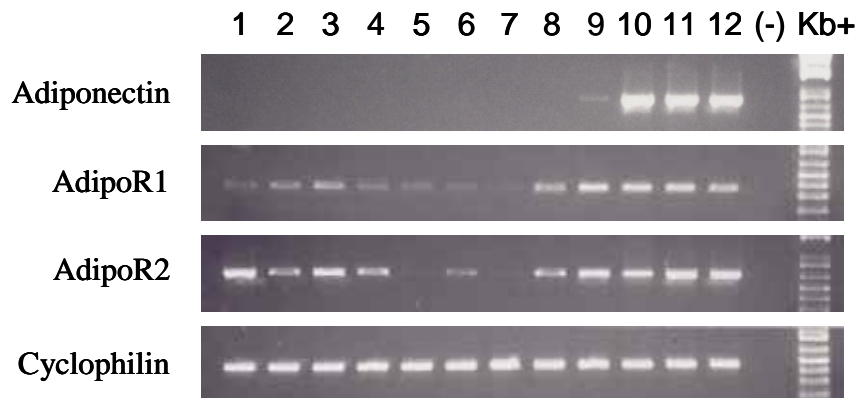


Figure 3. Distribution tissulaire de l'adiponectine et de ses récepteurs (AdipoR1 et AdipoR2) chez le porc. Le gène de la cyclophiline est utilisé comme contrôle pour être en mesure d'avoir les mêmes quantités de produit de PCR pour chaque tissu

Importance de l'adiponectine en reproduction

Chez l'humain, les niveaux circulants de l'adiponectine sont diminués chez les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques (Carmina *et al.*, 2005) et un variant du gène de l'adiponectine (c.-à-d. une forme mutante du gène) est beaucoup plus prédominant chez ces femmes (Heinonen *et al.*, 2005). Ces études laissent donc supposer une action directe de l'adiponectine sur les ovaires. Notre équipe de recherche a récemment démontré que l'adiponectine peut induire des changements périovulatoires au niveau des cellules de la granulosa (c.-à-d. cellules du follicule ovarien) chez la truie (Ledoux *et al.*, 2006). Ces travaux de recherche fournissent la première évidence que l'adiponectine peut stimuler l'expression de gènes clés, impliqués dans les fonctions ovariennes. Par exemple, nous avons observé que l'adiponectine active la transcription des gènes **StAR** et **VEGF**, et diminue celle du gène **P450aromatase** (Figure 4). Ces gènes étant reconnus pour être impliqués dans des étapes clés, entre l'initiation du processus ovulatoire et la rupture du follicule ovarien, il ne fait plus aucun doute que l'adiponectine a un effet direct sur les ovaires et le processus d'ovulation chez la truie.

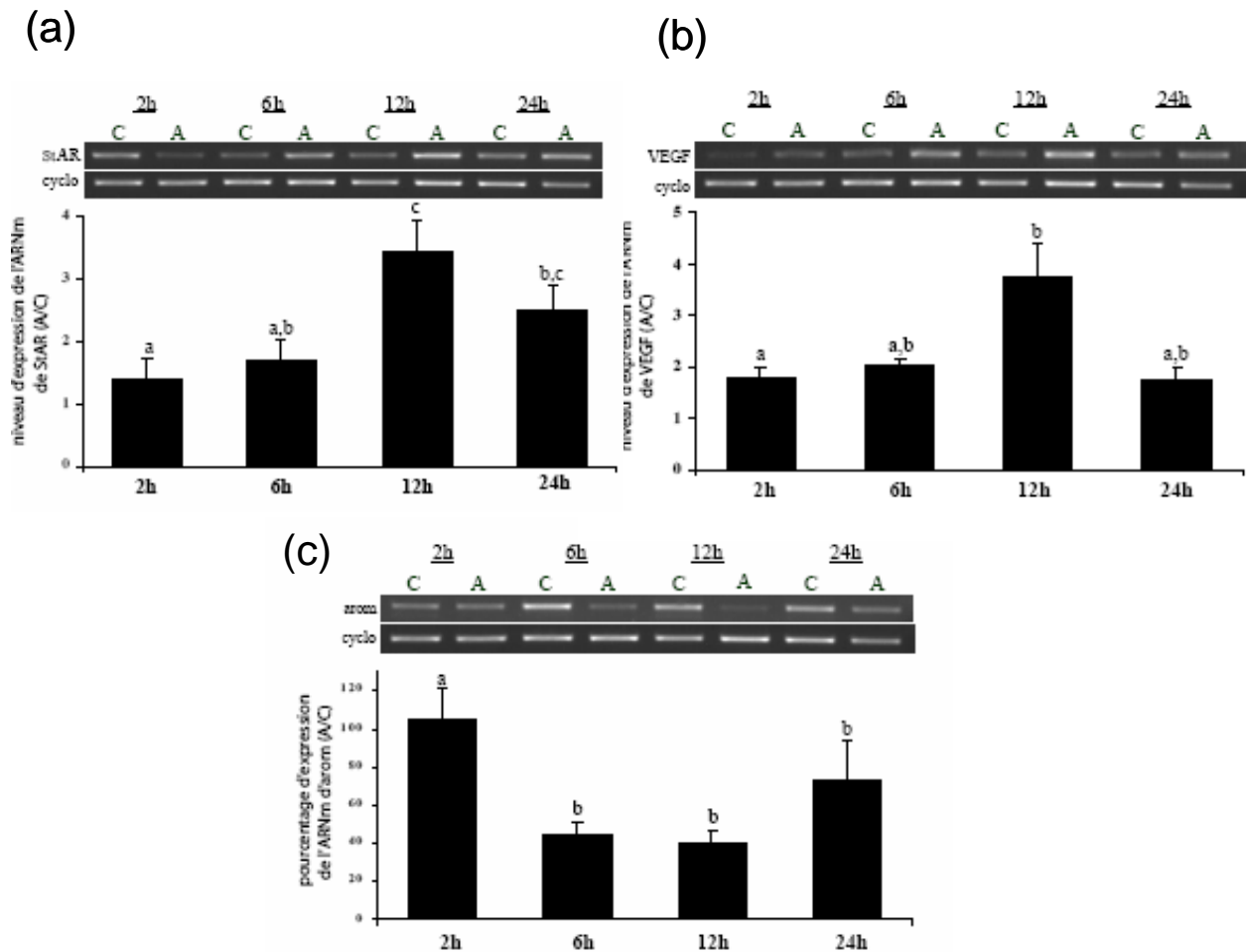


Figure 4. Effets de l'adiponectine sur l'expression des gènes StAR (a), VEGF (b) et Aromatase (c) mesurée sur des cellules de granulosa. Les histogrammes représentent la moyenne de l'abondance des ARN messagers pour chacun des gènes étudiés. Les boîtes blanches correspondent aux cultures de cellules contrôles (c.-à-d. sans adiponectine) et les noires aux cultures avec adiponectine. La cyclophiline est utilisée comme gène contrôlé. Les différences significatives entre les traitements ($P < 0.05$) sont indiquées par des lettres minuscules différentes au-dessus des boîtes

Un effet direct de l'adiponectine sur les cellules de l'utérus a aussi été rapporté chez l'humain (Takemura *et al.*, 2006). Cette étude rapporte également que les niveaux d'expression d'AdipoR1 et AdipoR2 dans l'endomètre (utérus) sont au maximum pendant la phase mi-lutéale du cycle œstral, laquelle correspond à la période d'implantation de l'embryon. Enfin, ces auteurs ont démontré que l'adiponectine aurait également un effet anti-inflammatoire sur les cellules de l'utérus, ce qui favoriserait l'implantation de l'embryon. Chez le porc, aucune étude n'a encore rapporté d'effet de l'adiponectine sur l'utérus, mais la présence des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 dans l'utérus porcin (Figure 3) suggèrent un effet probable de cette adipokine.

IMPORTANCE DU TISSU ADIPEUX POUR LA REPRODUCTION

Les exemples de la leptine et de l'adiponectine illustrent bien que des facteurs (ici des adipokines) produits par le tissu adipeux peuvent avoir une action directe sur les ovaires, l'utérus et même sur le développement embryonnaire. La production de leptine et d'adiponectine étant en lien avec la quantité de tissu adipeux, nous pouvons donc avancer que des animaux trop maigres, ou à l'autre extrémité des animaux obèses, présenteront une altération du patron de sécrétion de ces adipokines. Il est maintenant reconnu qu'un excès ou un manque de tissu adipeux peut avoir un impact négatif sur la reproduction porcine. Ainsi, une faible adiposité résulte en une augmentation du temps requis pour le premier œstrus, une diminution des tailles de portées et une augmentation de l'intervalle sevrage-saillie fécondante (Chen *et al.*, 2003; Gaughan *et al.*, 1997; Holm *et al.*, 2004). Une étude effectuée sur une période de 15 ans a démontré que les truies maigres (< 14 mm de gras dorsal à la sélection) produisaient moins de portées que les truies grasses pendant leur période productive (Gaughan *et al.*, 1995). De plus, ces truies maigres présentent des tailles de portée plus faibles en deuxième parité et de plus longs intervalles sevrage œstrus. Une étude effectuée par Martel-Kennes et Roy (2004) a aussi révélé qu'il existe un lien entre l'épaisseur de gras dorsal à la saillie et le nombre de porcelets nés vivants par portée. Ces auteurs recommandent une épaisseur de gras dorsal à la saillie entre 16 et 19 mm et avancent que les truies saillies ayant une épaisseur de gras dorsal inférieure à 14 mm utiliseraient les apports nutritionnels pour le maintien corporel au détriment des besoins reliés à la reproduction.

CONCLUSIONS

Les producteurs de porc canadiens étant payés selon le rendement en maigre de leurs carcasses, les schémas de sélection des dernières années ont été dirigés vers l'obtention de carcasses de plus en plus maigres. Cette pression de sélection a entraîné du même coup de nombreux problèmes de reproduction et un taux de réforme des truies de plus en plus élevé. Les travaux de recherche axés sur l'étude des liens existant entre les niveaux de tissu adipeux et les caractères de reproduction seront de plus en plus importants pour démontrer la nécessité de ramener le niveau de gras dorsal à un seuil minimal acceptable. Par exemple, il est maintenant évident qu'une gestion adéquate des réserves adipeuses, et par conséquent des produits sécrétés par le tissu adipeux, nous permettrait d'améliorer et de maintenir une productivité plus élevée des truies. Plusieurs races porcines ont atteint des niveaux de gras dorsal inférieurs à 14 mm et on poursuit actuellement la sélection porcine pour diminuer encore plus l'épaisseur de gras dorsal. Nous croyons qu'un juste retour du balancier est maintenant nécessaire afin de maintenir un équilibre entre les caractères de reproduction et ceux de croissance et de dépôt du gras dorsal.

QUELQUES DÉFINITIONS

ACTH : *Hormone corticotrope*. Hormone pituitaire qui stimule la sécrétion des corticostéroïdes surrénaliens et induit la croissance du cortex surrénalien.

FSH : *Hormone folliculo-stimulante*. La FSH est une hormone sécrétée par l'anté-hypophyse. C'est l'hormone principale responsable du développement des follicules dans les ovaires, étape essentielle du développement d'ovocytes mûrs susceptibles d'être fécondés.

GnRH : *Gonado-libérine*. La GnRH agit principalement en stimulant la synthèse et la sécrétion, par le lobe antérieur de la glande hypophyse, des gonadotrophines FSH et LH.

II-6 : *Interleukine 6*. Produit par les macrophages, stimulation de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

LH : *Hormone lutéinisante*. La LH est responsable des modifications cycliques de l'ovaire qui surviennent au cours du cycle menstruel normal.

P450aromatase : Enzyme responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes.

StAR : *Steroidogenic acute regulatory protein*. Principal régulateur de la production des stéroïdes pour la majorité des tissus stéroïdiens. Transporte le cholestérol.

TGF : *Transforming Growth Factor*. Facteur synthétisé par une grande variété de tissus. TGF-beta a un rôle dans le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire, la sécrétion d'hormones, et la fonction immunitaire.

TNF : *Facteur de nécrose tumorale*. Le TNF alpha est une cytokine pro-inflammatoire multifonctionnelle avec des effets sur le métabolisme des lipides, la coagulation, la résistance à l'insuline et les fonctions endothéliales.

VEGF : *Facteur de croissance endothélial*. Facteur sécrété par diverses cellules et qui stimule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (processus appelé angiogénèse).

REMERCIEMENTS

Les travaux sur la leptine et l'adiponectine porcine ont été possibles grâce à l'excellent travail des étudiants Étienne Lord, Sandra Ledoux, Flavia L. Lopes, Danila B. Campos, ainsi que des techniciennes Danièle Beaudry et Mira Dobias-Goff.

Le soutien financier du CRSNG et d'Agriculture et Agroalimentaire Canada a rendu possible la réalisation de ces travaux.

RÉFÉRENCES

- Ahima, R.S., J. Dushay, S.N. Flier, D. Prabakaran et J.S. Flier. 1997. *Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice*. J. Clin. Invest. 99:391-395.
- Ashworth, C.J., C. Cagney, N. Hoggard et R.G. Lea. 1998. *Effect of breed and fetal size on porcine placental histology and immunolocalization of leptin and CSF-1*. J. Reprod. Fertil. Abstr. Ser. 22 (Abstract 56).
- Barash, I.A., C.C. Cheung, D.S. Weigle, H. Ren, E.B. Kabisiting, J.L. Kuijper *et al.* 1996. *Leptin is a metabolic signal to the reproductive system*. Endocrinology 137:3144-3147.
- Barb, C., J. Barrett, R.R. Kraeling, G. Rampacek, X. Yan et T. Ramsay, 1997. *Leptin modulation of luteinizing hormone (LH) secretion by pig pituitary cells in culture*. Dans : Control of Pig Reproduction V, pp 81. Eds G. Foxcroft, R. Geisert and C. Doberska. Journals of Reproduction and fertility Ltd, UK.
- Barb, C.R. 1999. *The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function*. J. Anim. Sci. 77:1249-1257.
- Budak, E., M. Fernandez Sanchez, J. Bellver, A. Cervero, C. Simon, et A. Pellicer. 2006. *Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system*. Fertil. Steril. 85:1563-1581.
- Carmina, E., F. Orio, S. Palomba, T. Cascella, R.A. Longo, A.M. Colao, G. Lombardi, et R.A. Lobo. 2005. *Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome*. Eur. J. Endocrinol 152:389-394.
- Chehab, F.F., M.E. Lim et R. Lu. 1996. *Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin*. Nat. Genet. 12:318-320.
- Chehab, F.F., K. Mounzih, R. Lu et M.E. Lim. 1997. *Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin*. Science 275:88-90.
- Chen, P., T.J. Baas, J.W. Mabry et K.J. Koehler. 2003. *Genetic correlations between lean growth and litter traits in U.S. Yorkshire, Duroc, Hampshire, and Landrace pigs*. J. Anim. Sci. 81:1700-1705.
- Cheung, C.C., J.E. Thornton, J.L. Kuijper, D.S. Weigle, D.K. Clifton et R.A. Steiner. 1997. *Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat*. Endocrinology 138:855-858.
- Craig, J., H. Zhu, P.W. Dyce, J. Petrik et J. Li. 2004. *Leptin enhances oocyte nuclear and cytoplasmic maturation via the mitogen-activated protein kinase pathway*. Endocrinology 145:5355-5363.
- Craig, J.A., H. Zhu, P.W. Dyce, L.Wen et J. Li. 2005. *Leptine enhances porcine preimplantation embryo development in vitro*. Mol. Cell. Endocrinol 229:141-147.

- Cunningham, M.J., D.K. Clifton et R.A. Steiner. 1999. *Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms*. Biol. Reprod. 60:216-222.
- Gaughan, J.B., R.D.A. Cameron, G. Dryden et M.J. Josey. 1995. *Effect of selection for leanness on overall reproductive performance in large white sows*. Anim. Sci. 61:561-564.
- Gaughan, J.B., R.D. Cameron, G.M. Dryden et B.A. Young. 1997. *Effect of body composition at selection on reproductive development in large white gilts*. J. Anim. Sci. 75:1764-1772.
- Gregoraszczyk, E.L., A.K. Wojtowics, A. Ptak et K. Nowak. 2003. *In vitro effect of leptin on steroids' secretion by FHS- and LH-treated porcine small, medium and large preovulatory follicles*. Reprod. Biol. 3:227-239.
- Heinonen, S., S. Korhonen, S. Helisalmi, R. Koivunen, J. Tapanainen, M. Hippelainen et M. Laako. 2005. *Associations between two single nucleotide polymorphisms in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol 21:165-169.
- Holm, B., M. Bakken, G. Klemetsdal et O. Vangen. 2004. *Genetic correlations between reproduction and production traits in swine*. J. Anim. Sci. 82:3458-3464.
- Hossner, K.L. 1998. *Cellular, molecular and physiological aspects of leptin: potential application in animal production*. Can. J. Anim. Sci. 78:463-472.
- Jacobi, S.K., K.M. Ajuwon, T.E. Weber, J.L. Kuske, C.J. Dyer et M.E. Spurlock. 2004. *Cloning and expression of porcine adiponectin, and its relationship to adiposity, lipogenesis and the acute phase response*. J. Endocrinol 182:133-144.
- Kadowaki, T. et T. Yamauchi. 2005. *Adiponectin and adiponectin receptors*. Endocr. Rev. 26:439-451.
- Ledoux, S., D.B. Campos, F.L. Lopes, M. Dobias-Goff, M.F. Palin et B.D. Murphy. 2006. *Adiponectin induces peri-ovulatory changes in ovarian follicular cells*. Endocrinology (sous-presse).
- Liefers, S.C., R.F. Veerkamp, M.F. te Pas, C. Delavaud, Y. Chilliard et T. van der Lende. 2003. *Leptin concentrations in relation to energy balance, milk yield, intake, live weight and estrus in dairy cattle*. J. Dairy Sci. 86:799-807.
- Lin, J., C.R. Barb, R.L. Matteri, R.R. Kraeling, X. Chen, R.J. Meinersmann et G.B. Rampacek. 2000. *Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the pig*. Domest. Anim. Endocrinol 19:53-61.
- Lord, E., S Ledoux, B.D. Murphy, D. Beaudry et M.F. Palin. 2005. *Expression of adiponectin and its receptors in swine*. J. Anim. Sci. 83:565-578.
- Martel-Kennes, Y et M. Roy. 2004. *Le gras dorsal dans le collimateur*. Le Coopérateur agricole. Mars 2004, page 58.
- Pond, C.M. 1999. *Physiological specialisation of adipose tissue*. Prog. Lipid Res. 38:225-248.

- Qian, H., C.R. Barb, M.M. Compton, G.J. Hausman, M.J. Azain, R.R. Kraeling et C.A. Baile. 1999. *Leptin mRNA expression and serum leptin concentrations as influenced by age, weight and estradiol in pigs*. Domest. Anim. Endocrinol 16:135-143.
- Ruiz-Cortés, Z.T., T. Men, M.F. Palin, B.R. Downey, D.A. Lacroix, et B.D. Murphy. 2000. *Porcine leptin receptor: Molecular structure and expression in the ovary*. Mol. Reprod. Dev. 56:465-474.
- Ruiz-Cortés, Z.T., Y. Martel-Kennes, N.Y. Gévry, B.R. Downey, M.F. Palin et B.D. Murphy. 2003. *Biphasic effects of leptin in porcine granulosa cells*. Biol. Reprod. 68:789-796.
- Takemura, Y., Y. Osuga, T. Yamauchi, M. Kobayashi, M. Harada, T. Hirata, et al. 2006. *Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium*. Endocrinology 147:3203-3210.
- Trayhurn, P. et I.S. Wood. 2004. *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. Br. J. Nutr. 92:347-355.
- Trayhurn, P. 2005. *Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat*. Acta. Physiol. Scand. 184:285-293.
- Yamauchi, T., J. Kamon, H. Waki, Y. Terauchi, N. Kubota, K. Hara et al. 2001. *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity*. Nat. Med. 7: 941-946.
- Zhang, Y., R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold et J.M. Friedman. 1994. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog*. Nature 372:425-432.