

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Η γονιδιακή έλλειψη της ακουαπορίνης 7 συνδέεται με την ανάπτυξη παχυσαρκίας

Λέξεις ευρετηρίου

Ακουαπορίνη 7
Ακουαπορίνες
Ινσουλινοαντίσταση
Παχυσαρκία
Τριγλυκερίδια

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(6):568-572
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(6):568-572

Κ. Μαρίνου,^{1,2}
Ν. Κατσιλιάμπος¹

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Λαϊκό
Νοσοκομείο», Αθήνα

²Oxford Center for Diabetes
Endocrinology and Metabolism,
University of Oxford, Oxford,
United Kingdom

The genetic deficiency of aquaporin
7 is implicated in the development
of obesity

Abstract at the end of the article

Υποβλήθηκε 8.6.2006

Εγκρίθηκε 7.7.2006

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ακουαπορίνες είναι μεμβρανικοί δίαυλοι, παρόντες σε όλα τα επίπεδα ζωής από τα βακτήρια στους ανθρώπους. Βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες ως τετραμερή. Κάθε μονομερές ακουαπορίνης περιέχει το δικό του δίαυλο. Έχουν ταυτοποιηθεί 11 ανθρώπινες ακουαπορίνες, οι οποίες έχουν κυτταρική κατανομή σε διαφορετικά όργανα καθώς και διαφορετικούς κυτταρικούς ρόλους. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα καταδεικνύουν ότι οι ακουαπορίνες συμμετέχουν ευρέως σε φυσιολογικούς και παθολογικούς μηχανισμούς.^{1,2}

Το νερό περνά από τις μεμβράνες των κυττάρων μέσω δύο μηχανισμών: (α) μέσω διάχυσης και (β) μέσω μεμβρανικών διαύλων, των ακουαπορινών. Η ανακάλυψη ότι το νερό μεταφέρεται μέσω των κυτταρικών μεμβρανών όχι μόνο με τη διάχυση αλλά και μέσω των ειδικών διαύλων έγινε από τον Peter Agre, γεγονός που του χάρισε το Nobel χημείας το 2003. Η ακουαπορίνη 1, η οποία απομονώθηκε σε ανθρώπινα ερυθροκύτταρα, ήταν η πρώτη και η καλύτερα μελετημένη.³⁻⁵

Η ανακάλυψη των ακουαπορινών ρίχνει φως στη φυσιολογία μεταφοράς του ύδατος στις κυτταρικές μεμβράνες και είναι πιθανόν ότι τα μόρια αυτά θα αποτελέσουν το στόχο θεραπειών σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπου διαταράσσεται η ομοιόσταση του ύδατος.⁶⁻¹¹

Ειδικότερα, οι ακουαπορίνες είναι οικογένεια πρωτεϊνών που διευκολύνουν την κίνηση του νερού κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών και με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζουν την ισορροπία του ενδοκυττάριου ύδατος.² Επιπρόσθετα, δρουν ως δίαυλοι μορίων όπως η γλυκερόλη και άλλες διαλυτές μικρές ουσίες. Περίληψη της κατανομής των ακουαπορινών και της λειτουργίας τους παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Παρόλο που τα περισσότερα μέλη της οικογένειας έχουν ειδικότητα στη μεταφορά του νερού, μερικά άλλα, περιλαμβανομένων των ακουαπορινών 3, 7, 9, 10, είναι διαπερατά από άλλες μικρές ουσίες, όπως η γλυκερόλη.² Μερικοί ερευνητές χρησιμοποιούν την ορολογία ακουαγλυκοπορίνες γι' αυτά τα μέλη. Η ακουαπορίνη 7, συγκεκριμένα, η οποία ταυτοποιήθηκε τελευταία, εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο λιπώδη ιστό και η δράση της εστιάζεται στην απελευθέρωση της γλυκερόλης από τα λιποκύτταρα.¹²

2. ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΑΠΟΡΙΝΗΣ 7

2.1. Μεταβολικές επιπτώσεις της έλλειψης της ακουαπορίνης 7

Τελευταίες μελέτες σε αυτόν τον τομέα φανερώνουν ότι η ακουαπορίνη 7 επηρεάζει όχι μόνο τη βιολογία των λιποκυττάρων, αλλά μπορεί να επηρεάζει και την

Πίνακας 1. Κατανομή των ακουαπορινών στα διάφορα όργανα και οι λειτουργίες τους.

Ακουαπορίνες	Όργανα	Λειτουργίες που εμπλέκονται
Ακουαπορίνη 0	Οφθαλμοί: Κύτταρα φακού Ερυθρά αιμοσφαίρια Νεφροί: Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο	Ισορροπία ύδατος στους οφθαλμούς Οσμωτική προστασία Συγκέντρωση των ούρων
Ακουαπορίνη 1	Οφθαλμοί: Επιθήλιο βλεφάρων Εγκέφαλος, χοριοειδή πλέγματα Πνεύμονας: Αναπνευστικό επιθήλιο	Παραγωγή ενγκεφαλονωπιαίου υγρού Ύγρανση κυψελίδων
Ακουαπορίνη 2	Νεφρικά σωληνάρια	Επαγωγή της δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης
Ακουαπορίνη 3 ή ακουαγλυκεροπορίνη 3	Τραχεία: Επιθηλιακά κύτταρα Νεφροί: Σωληνάρια	Έκκριση υγρού στην τραχεία Επαναρρόφηση νερού
Ακουαπορίνη 4	Εγκέφαλος: Επενδυματικά κύτταρα Πνεύμονας: Βρογχικό επιθήλιο Σιελογόνοι αδένες	Ισορροπία ενγκεφαλονωπιαίου υγρού Οσμωτική λειτουργία Βρογχικές εκκρίσεις Παραγωγή σιέλου
Ακουαπορίνη 5	Δακρυϊκοί αδένες	Παραγωγή δακρύων
Ακουαπορίνη 6	Νεφροί	Νεφρικά σωληνάρια
Ακουαπορίνη 7 ή ακουαγλυκεροπορίνη 7	Όρχεις και σπέρμα κυρίως, λιπώδης ιστός	Απελευθέρωση γλυκερόλης
Ακουαπορίνη 8	Σπέρμα, πάγκρεας, ήπαρ	
Ακουαπορίνη 9 ή ακουαγλυκεροπορίνη 9	Λευκά αιμοσφαίρια	
Ακουαπορίνη 10	Λεπτό έντερο	Απορρόφηση νερού και άλλων διαλυτών μορίων
Ακουαπορίνη 12	Πάγκρεας	

ομοίωση της γλυκόζης καθώς και την ευαισθησία της ινσουλίνης.²

Πρώτοι απ' όλους οι Hibuse et al¹³ πρότειναν ότι η έλλειψη της ακουαπορίνης 7 συνδέεται με παχυσαρκία μέσω μηχανισμού ενεργοποίησης της κινάσης της γλυκερόλης στο λιπώδη ιστό.

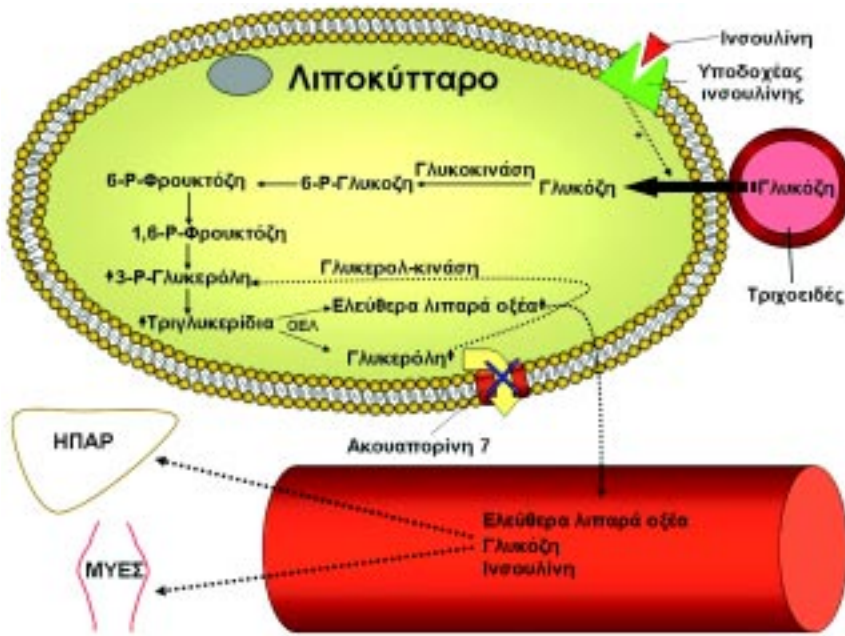
Στο λιπώδη ιστό, η γλυκόζη είναι το υπόστρωμα για τη σύνθεση του λίπους στη μορφή των τριγλυκεριδίων, τα οποία, τελικά, θα κινητοποιηθούν ως γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ), διαδικασία γνωστή ως λιπόλυση. Η ινσουλίνη, μέσω του μεταφορέα (transporter) GLU-4, αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης στα λιποκύτταρα.¹⁴

Όταν τα αποθέματα γλυκογόνου του οργανισμού είναι αυξημένα, όπως συμβαίνει σε περιόδους αυξημένης λήψης τροφής, το μονοπάτι της γλυκόλυσης έχει παρεμποδιστεί στο επίπεδο της φωσφοφρουκτοκινάσης. Κάτω από τις παραπάνω συνθήκες ενεργοποιείται το μονοπάτι της φωσφορικής πεντόζης, με στόχο τη σύνθεση λίπους με τη μορφή των τριγλυκεριδίων, έχοντας ως υπόστρωμα τα επιπλέον μόρια γλυκόζης (εικ. 1). Τα τριγλυκερίδια θα αποτελέσουν το σημαντικότερο καύσιμο στην άσκηση και στην παρατεταμένη νηστεία. Ο προσαρμοστικός αυτός μηχανισμός αποτελεί ένδειξη ευελιξίας του

οργανισμού και αναπτύχθηκε στον αρχέγονο άνθρωπο, ο οποίος μπορούσε για ημέρες ολόκληρες να επιβιώσει παρά την έλλειψη τροφής στην περίοδο των παγετώνων, έχοντας αποθέματα από περιόδους αφθονίας.¹⁴

Η γλυκερόλη που θα προκύψει από την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, με τη σειρά της, θα προσληφθεί από το ήπαρ και θα μετατραπεί σε γλυκόζη. Κατά τη νηστεία, η γλυκόζη που απελευθερώνεται από το ήπαρ είναι η κύρια πηγή της γλυκόζης του αίματος και η απελευθέρωση της γλυκερόλης από τα λιποκύτταρα αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή (90%) για την ηπατική γλυκονογένεση. Συνεπώς, κατά τη νηστεία απαιτείται αποτελεσματική λειτουργία συστημάτων και προσαρμοστικών μεταβολικών μηχανισμών, ώστε να αυξηθεί η απελευθέρωση γλυκερόλης από το λιπώδη ιστό και η πρόσληψη από το ήπαρ.¹⁵

Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει έλλειψη της ακουαπορίνης 7, η γλυκερόλη δεν θα εξέλθει των λιποκυττάρων και θα συσσωρευτεί εντός αυτών, με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας της κινάσης της γλυκερόλης, την επαγωγή σύνθεσης τριγλυκεριδίων και τη διόγκωση των λιποκυττάρων (εικ. 1). Συμπερασματικά, η έλλειψη της ακουαπορίνης 7 συνεπάγεται διαταραχή του κύκλου τριγλυκερίδια-λιπαρά οξέα και συνεπώς του με-



Εικόνα 1. Συνέπειες της έλλειψης της ακουαπορίνης 7. Σε έλλειψη του γονιδίου της ακουαπορίνης 7 παρατηρείται συσσώρευση της γλυκερόλης στα λιποκύτταρα, η οποία συνεπάγεται την αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου κινάση της γλυκερόλης και, συνεπώς, την αύξηση της σύνθεσης τριγλυκεριδίων και τη διόγκωση των λιποκυττάρων. Οι συγκεντρώσεις διαφόρων μεταβολιτών και ορμονών στο πλάσμα είναι επηρεασμένες. Μέσα στο λιποκύτταρο περιγράφεται το μονοπάτι της φωσφορικής πεντόζης.

ταβολισμού της γλυκόζης στο ήπαρ και στους μυς.¹ Επιπρόσθετα, η έλλειψη της ακουαπορίνης 7 επηρεάζει τα επίπεδα μεταβολιτών και ορμονών στο αίμα.¹

Σε επίμυες με έλλειψη της ακουαπορίνης 7 (knockout ποντίκια) παρατηρήθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκερόλης πλάσματος και αδιπονεκτίνης, προϊόντα έκκρισης λιποκυττάρων που ως γνωστόν επάγουν τη δράση της ινσουλίνης.^{13,16} Αυτοί οι επίμυες, αντιθέτως, εμφάνιζαν αυξημένες τιμές γλυκόζης ινσουλίνης, ΕΛΟ και λεπτίνης (η λεπτίνη συμμετέχει στον έλεγχο του σωματικού βάρους μέσω της δράσης της στον υποθάλαμο, εγκεφαλική περιοχή που ελέγχει την τροφική συμπεριφορά, τη θερμοκρασία του σώματος και το ισοζύγιο ενέργειας).^{13,16} Οι μεταβολικές αυτές διαταραχές ήταν περισσότερο εκσεσημασμένες σε επίμυες που έλαβαν υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτα.¹³

Τα knockout ποντίκια ανέπτυξαν παχυσαρκία σε ηλικία 12 εβδομάδων (late onset obesity) και είχαν αυξημένου μεγέθους λιποκύτταρα. Φαίνεται λοιπόν ότι σε αυτά τα γενετικά τροποποιημένα ποντίκια η έλλειψη της ακουαπορίνης 7 ευθύνεται για την ανάπτυξη παχυσαρκίας, γνώση που επιβεβαιώνεται από δύο άλλες μελέτες σε πειραματόζωα.^{17,18}

2.2. Αντίσταση στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακές επιπλοκές

Πώς όμως η έλλειψη της ακουαπορίνης 7 μπορεί να σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακές επιπλοκές;

Η έλλειψη της ακουαπορίνης 7 αυξάνει, σύμφωνα με το μηχανισμό που περιγράφηκε, τη σύνθεση τριγλυκεριδίων και ΕΛΟ (εικ. 1).

Είναι γνωστό ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις ΕΛΟ ενοχοποιούνται για πολλές επιδράσεις. Αυτές οι επιδράσεις περιλαμβάνουν ελαττωμένη χρήση της γλυκόζης από τους μυς^{19,20} και αναστολή της ρύθμισης από την ινσουλίνη της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Οι δύο παραπάνω μηχανισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η μελέτη σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια φανερώνει ότι η έλλειψη της ακουαπορίνης 7 σχετίζεται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη.¹³ Επιπρόσθετα, τα αυξημένα ΕΛΟ μακροχρόνια επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος.²¹ Είναι γνωστό ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις ΕΛΟ αποτελούν προγνωστικό δείκτη για τη μελλοντική ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.^{15,22} Έχει μάλιστα διατυπωθεί η άποψη ότι αν τα ΕΛΟ ήταν το ίδιο εύκολο να μετρηθούν στην κλινική πράξη, όπως συμβαίνει με τη γλυκόζη, τότε ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 θα εθεωρείτο διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων αντί για διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Από την άλλη πλευρά, είναι γνωστό ότι τα ΕΛΟ αποτελούν το υπόστρωμα στο ήπαρ για την έκκριση τριγλυκεριδίων στη μορφή VLDL και έτσι συνεισφέρουν στην υπερτριγλυκεριδαιμία αυξάνοντας τον κίνδυνο για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.²³ Η αυξημένη πιθανότητα για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου ενισχύεται και από τη βλαπτική επίδραση των ΕΛΟ στο ενδοθήλιο.²⁴

Ο λιπώδης ιστός είναι ένας δυναμικός ρυθμιστής, ο οποίος στη μεταγευματική περίοδο αποθηκεύει ΕΛΟ για να τα απελευθερώσει όταν είναι αναγκαίο, με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που το ήπαρ ρυθμίζει την εκροή της γλυκόζης. Είναι πλέον γνωστό ότι αυτή η ρυθμιστική ικανότητα του λιπώδους ιστού είναι διαταραγμένη όταν συσσωρεύεται λίπος, όπως συμβαίνει στην παχυσαρκία, όπου απελευθερώνονται αυξημένες ποσότητες ΕΛΟ. Η αυξημένη κυκλοφορία ΕΛΟ οδηγεί σε αυξημένη έκθεση άλλων ιστών, όπως οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ και τα νησίδια του παγκρέατος, στα κυκλοφορούντα ΕΛΟ, με αποτέλεσμα την εναπόθεση λίπους στα ανωτέρω όργανα. Αυτή η έκτοπη αποθήκευση λίπους συνεισφέρει στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η διαπερατότητα των λιποκυττάρων στη γλυκερόλη φαίνεται να αποτελεί το σημαντικό παράγοντα σε σχέση με τη συσσώρευση λίπους και την αυξημένη κυκλοφορία ΕΛΟ.

Οι Kishida et al²⁵ πρότειναν ότι το γονίδιο για την ακουαπορίνη 7 αποτελεί στόχο για τους PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, ουσίες που δρουν ως ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης). Συγκεκριμένα, το mRNA της ακουαπορίνης 7 που εκφράζεται στο λιπώδη ιστό αυξήθηκε σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε πιογλιταζόνη (συνθετικό PPAR ligand).²⁵

3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Το γονίδιο για την ακουαπορίνη 7 αποτελείται από 8 εξώνια και τοποθετείται στο χρωμόσωμα 13 (9p13.3-21.1). Ένα περιστατικό μόνο έχει αναφερθεί ομοζυγωπικό ανάμεσα σε 160 Ιάπωνες. Κλινικά, το άτομο αυτό παρουσίαζε διαταραχή στην αύξηση των επιπέδων γλυ-

κερόλης μετά από άσκηση. Η νοραδρεναλίνη, που αυξάνεται στην άσκηση, φυσιολογικά επάγει την απελευθέρωση γλυκερόλης και λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό.²⁶⁻²⁸

4. ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που να αφορούν στο ρόλο της ακουαπορίνης 7, καθώς πρόκειται για ένα εντελώς νέο πεδίο έρευνας. Τρεις εργασίες^{13,17,18} αποδεικνύουν ότι η τελευταία είναι απαραίτητη για την απελευθέρωση γλυκερόλης από τα λιποκύτταρα στους επίμυες και στους ανθρώπους. Από τα παραπάνω γεννάται το ερώτημα κατά πόσο η επαγωγή της δράσης της ακουαπορίνης στο λιπώδη ιστό θα έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επίσης, η ανεύρεση διαφορών μεταξύ λεπτόσωμων και παχύσαρκων ατόμων, όσον αφορά στην ακουαπορίνη 7, παρουσιάζει ενδιαφέρον και θα έριχνε φως στο ρόλο των ακουαπορινών και στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και κατ' επέκταση του σακχαρώδους διαβήτη και της στεφανιαίας νόσου.

Είναι πάντως γεγονός ότι περαιτέρω γενετικές μελέτες, περισσότερα άτομα και διαφορετικοί πληθυσμοί απαιτούνται προκειμένου να αποδειχθεί η συσχέτιση του γονιδίου με την παχυσαρκία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πολλές ευχαριστίες στις γραμματείς Πολυζωγοπούλου Πανωραία και Δάβαρη Σοφία για το ενδιαφέρον τους και τη γραμματειακή τους υποστήριξη.

ABSTRACT

The genetic deficiency of aquaporin 7 is implicated in the development of obesity

K. MARINO^{1,2} N. KATSILAMPROS¹

¹1st Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical School, University of Athens, "Laiko" Hospital, Athens, Greece, ²Oxford Center for Diabetes Endocrinology and Metabolism, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(6):568-572

The understanding of the movement of water through cell membranes has been greatly advanced by the discovery of a family of water specific membrane plasma proteins, the aquaporins. Aquaporins are present at all levels of life from bacteria to humans. A recently identified aquaporin, aquaporin 7, is known to permeabilize glycerol and has recently been implicated as a central agent in controlling fat metabolism.

Key words: Aquaporin 7, Aquaporins, Insulin resistance, Obesity

Βιβλιογραφία

1. FRUHBECK G. Aquaporins enters the picture. *Nature* 2005, 438:436–437
2. McDOUGALD O, BURANT C. Obesity and metabolic perturbations after loss of aquaporin 7, the adipose glycerol transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:10759–10760
3. BORGNA M, NIELSEN S, ENGEL A, AGRE P. Cellular and molecular biology of aquaporin water channels. *Annu Rev Biochem* 1999, 68:425–458
4. DeGROOT BL, GRUBMULLER H. Water permeation across biological membranes: Mechanism and dynamics of aquaporin-1 and GlpF. *Science* 2001, 294:2353–2305
5. KING LS, AGRE P. Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Physiol* 1998, 58:619–645
6. KNEPPER MA, INOUE T. Regulation of aquaporin-2 water channel trafficking by vasopressin. *Curr Opin Cell Biol* 1997, 9:560–564
7. LEE MD, KING LS, AGRE P. The aquaporin family of water channel proteins in clinical medicine. *Medicine* 1997, 76:141–156
8. PRESTON GM, CARROLL TP, GUGGINO WP, AGRE P. Appearance of water channels in *Xenopus oocytes* expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 1992, 256:385–387
9. SASAKI S, ISHIBASHI K, MARUMO F. Aquaporin-2 and -3: Representatives of two subgroups of the aquaporin family colocalized in the kidney collecting duct. *Annu Rev Physiol* 1998, 60:199–220
10. MURATA K, MITSUOKA K, HIRAI T. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 2000, 407:599–605
11. KING L, KOZONO D, AGRE P. From structure to disease: The involving tale of aquaporin biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004, 5:687–698
12. KISHIDA K, KURIYAMA H, FUNAHASHI T, SHIMOMURA I, KIHARA S, OUCHI N ET AL. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Biol Chem* 2000, 275:20896–20902
13. HIBUSE T, MAEDA N, FUNAHASHI T, YAMAMOTO K, NAGASAWA A, MIZUNOYA W ET AL. Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:10993–10998
14. SALWAY JG. *Metabolism at a glance*. Blackwell Publ, UK, 2003
15. FRAYN KN. Obesity and metabolic disease: Is adipose tissue the culprit? *Proc Nutr Soc* 2005, 64:7–13
16. KURIYAMA H, KAWAMOTO S, ISHIDA N, OHNO I, MITA S, MATSUZAWA Y ET AL. Molecular cloning and expression of a novel human aquaporin from adipose tissue with glycerol permeability. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 241:53–58
17. MAEDA N, FUNAHASHI T, HIBUSE T, NAGASAWA A, KISHIDA K, KURIYAMA H ET AL. Adaptation to fasting by glycerol transport through aquaporin 7 in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:17801–17806
18. HARA-CHIKUMA M, SOHARA E, RAI T, IKAWA M, OKABE M, SASAKI S ET AL. Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: Adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation. *J Biol Chem* 2005, 280:15493–15496
19. RANDLE PJ, GARLAND PB, NEWSHOLME EA. The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963, 13:785–789
20. FRAYN KN. The glucose/fatty acid cycle 1963–2003: A tribute to sir Philip Randle. The glucose to fatty acid cycle: A physiological perspective. *Biochem Soc Trans* 2003, 31:1115–1119
21. CARPENTIER A, MITTELMAN SD, LAMARCHE B, BERGMAN RN, GIACCA A, LEWIS GF. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *Am J Physiol* 1999, 276:E1055–E1066
22. PANCOW JS, DUNCAN BB, SCHMIDT MI, BALLANTYNE CM, COUPER DJ, HOOGEVEEN RC ET AL. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2004, 27:77–82
23. HOKANSON JE, AUSTIN MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996, 3:213–219
24. HAFFNER SM, MIETTINEN H, GASKILL SP, STERN MP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio heart study. *Arch Intern Med* 1996, 156:1994–2001
25. KISHIDA K, SHIMOMURA I, NISHIZAWA H, MAEDA N, KURIYAMA H, KONDO H ET AL. Enhancement of the aquaporin adipose gene expression by a peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Biochem* 2001, 21:48572–48759
26. ARNER P, KRIEGHOLM E, ENGFELDT P, BOLINDER J. Adrenergic regulation of lipolysis *in situ* at rest and during exercise. *J Clin Invest* 1990, 85:893–898
27. KONDO H, SHIMOMURA I, KURIYAMA H. Human aquaporin adipose (AQPap) gene. Genomic structures, promoter analysis and functional mutation. *Eur J Biochem* 2002, 269:1814–1826
28. McLAREN DP, REILLY T, CAMPBELL IT, FRAYN KN. Hormonal and metabolite responses to glucose and malto dextrin ingestion with or without the addition of guar gum. *Int J Sports Med* 1994, 15:466–470

Corresponding author:

K. Marinou, 8 Ileias street, GR-153 44 Gerakas, Greece
e-mail: kikimarinou@yahoo.gr