

Received: 2007.11.14
Accepted: 2008.08.26
Published: 2008.10.16

Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań

The metabolic syndrome. Part II: Its mechanisms of development and its complications

Marta Pacholczyk¹, Tomasz Ferenc¹, Jan Kowalski²

¹ Zakład Biologii i Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Szpital Kliniczny nr 5 w Łodzi Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Zespół metaboliczny (MS) jest zbiorem wzajemnie powiązanych czynników metabolicznych takich jak upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność, hiperinsulinemia, otyłość, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, stan prozapalny i prozakrzepowy. Zespół ten stanowi główną przyczynę rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym i cukrzycy typu 2. Za rozwój zespołu metabolicznego są odpowiedzialne predyspozycje genetyczne oraz współdziałające czynniki środowiskowe, w tym brak aktywności fizycznej czy wysokokaloryczna dieta. Dotychczasowe wyniki badań nad patogenezą zespołu metabolicznego nie są jednoznaczne. Dominującymi przyczynami zespołu metabolicznego są insulinooporność i otyłość brzuszna. Uważa się, że podłożem wszystkich zmian zaliczanych do zespołu metabolicznego jest zwiększona masa tkanki tłuszczowej i jej aktywność prozapalna. Tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym o charakterze endokrynnym i parakrynnym, a wydzielane przez nią substancje prozapalne zwane adipokinami, stanowią ważne ogniwo łączące nadmierną masę ciała, oporność na działanie insuliny, miażdżycę i cukrzycę typu 2. Wskazuje się również, że pierwotnym zjawiskiem inicjującym rozwój insulinooporności związanej z dodatnim bilansem energetycznym jest stres oksydacyjny.

W pracy podjęto próbę analizy powiązań między otyłością brzuszną, hiperinsulinemią i insulinoopornością oraz przedstawiono mechanizmy patogenetyczne, które mogą być odpowiedzialne za aterosogenne działanie insulinooporności, hiperinsulinemii i upośledzonej tolerancji glukozy. Dokładnie opisano zależności między zaburzeniami nazwanymi zespołem metabolicznym, z ich nieprzypadkowym współistnieniem u osób z insulinoopornością. Ponadto w pracy wnikliwie omówiono rolę tkanki tłuszczowej w powstawaniu insulinooporności, rozwoju zespołu metabolicznego i jego powikłań w postaci chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym i cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe:

otyłość centralna • insulinooporność • dyslipidemia • nadciśnienie tętnicze • tkanka tłuszczowa • adipokiny

Summary

The metabolic syndrome is a cluster of interrelated metabolic factors such as insulin resistance, hyperinsulinemia, abdominal obesity, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, hypertension, and a proinflammatory and prothrombotic state. It is a common cause of the development of atherosclerotic vascular disease and type 2 diabetes. Genetic predisposition and environmental factors such as physical inactivity and increased caloric intake are responsible for the predisposition to metabo-

lic syndrome. Available studies on the pathogenesis of metabolic syndrome are discrepant. Insulin resistance and abdominal obesity are the dominant causes of metabolic syndrome. Increased visceral adipose tissue mass and its proinflammatory activity are thought to underlie all the changes observed in metabolic syndrome. Adipose tissue is a dynamic endocrine and paracrine organ that produces and secretes inflammatory factors called adipokines, which link obesity, insulin resistance, atherosclerosis, and type 2 diabetes. Recent data suggest that oxidative stress is a primary pathogenic mechanism leading to the development of insulin resistance associated with over-nutrition. In this study the authors analyze the association between abdominal obesity, hyperinsulinemia, and insulin resistance and show some pathogenic mechanisms which may be responsible for the proatherogenic action of insulin resistance, hyperinsulinemia, and impaired glucose tolerance. Here the association among the disorders mentioned in the definitions of metabolic syndrome is discussed in more detail and it is shown that their clustering is not accidental in patients with insulin resistance. The role of adipose tissue in the development of insulin resistance and metabolic syndrome leading to overt cardiovascular disease and type 2 diabetes is also described.

Key words: abdominal obesity • insulin resistance • dyslipidemia • arterial hypertension • adipose tissue • adipokines

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=870368>

Word count: 8015

Tables: –

Figures: 2

References: 123

Adres autorki: mgr Marta Pacholczyk, Zakład Biologii i Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź; e-mail: marta-mp17@o2.pl

Wykaz skrótów: **ACE** – enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin converting enzyme); **AMPK** – białkowa kinaza aktywowana AMP (AMP-activated protein kinase); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **cAMP** – cykliczny adenosynomonofosforan (cyclin adenosine monophosphate); **CETP** – białko przenoszące estry cholesterolu (cholesterol ester transfer protein); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **eNOS** – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu (endothelial NO synthase); **FFA** – wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acids); **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high-density lipoproteins); **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (intercellular adhesion molecule-1); **IκB** – inhibitor jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB; **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6); **IR** – receptor insulinowy (insulin receptor); **IRS** – białko substratowe receptora insulinowego (insulin receptor substrat); **LDL** – lipoproteiny o małej gęstości (low-density lipoproteins); **MCP-1** – białko chemotaksji monocytów (monocyte chemoattractant protein-1); **M-CSF** – czynnik stymulujący kolonizację monocytów (monocyte colony-stimulating factor); **MS** – zespół metaboliczny (metabolic syndrome); **MSR** – receptor zmiatający makrofagów (macrophage scavenger receptor); **NADP** – fosforan dinukleotydu nikotynoamido-adeninowego (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate); **NCEP-ATP III** – Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u osób dorosłych (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III – ATP III); **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa B); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **PAI-1** – inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1); **PI3K** – kinaza fosfatidyloinozytolu 3 (phosphatidyloinositol-3 kinase); **PKC** – białkowa kinaza C (protein kinase C); **PPAR** – receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów (peroxisome proliferator activated receptors); **PTP** – białkowa fosfataza tyrozynowa (protein tyrosine phosphatase); **RAGE** – zaawansowane produkty końcowe glikacji (advanced glycation end product); **RAS** – układ renina-angiotensyna (renin-angiotensin system); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **SAA** – amyloid osoczowy A (serum amyloid A); **TF** – czynnik tkankowy (tissue factor); **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor β); **TLR** – receptor tollpodobny (toll like receptor); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor); **VCAM-1** – naczyniowa cząsteczka adhezji komórkowej 1 (vascular cell adhesion molecule-1); **VLDL** – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low-density lipoproteins); **WHR** – współczynnik talia-biodro (waist-to-hip ratio).

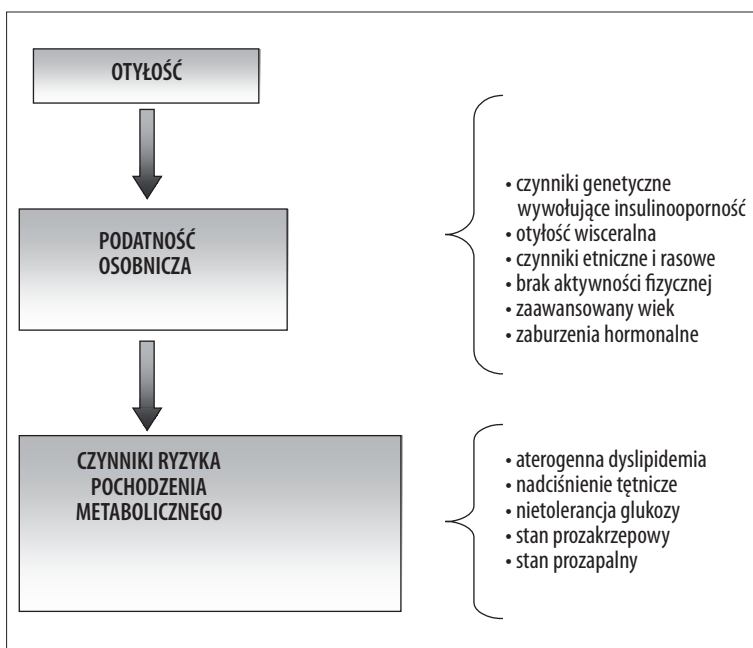
ETIOLOGIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Zespół metaboliczny (**metabolic syndrome – MS**) można zdefiniować jako zbiór wzajemnie powiązanych czynników metabolicznych, takich jak otyłość, upośledzona tolerancja glukozy, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, stan prozapalny i prozakrzepowy, zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań sercowo-naczyniowych [38]. Przyczyny występowania zespołu metabolicznego nie są dostatecznie poznane [81]. Naukowcy podejmują próby wyjaśnienia przyczyn wspólnego występowania elementów składowych MS, poszukując odpowiedzi na pytanie czy do jego rozwoju prowadzi jeden czy więcej czynników patogenetycznych. Obecny stan wiedzy pozwala stwierdzić, że najważniejszymi czynnikami etiologicznymi zespołu metabolicznego są ściśle ze sobą związane - otyłość brzuszna i insulinooporność [12,38,60]. Wyróżnia się trzy grupy czynników etiologicznych: otyłość i zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej, insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia oraz zbiór niezależnych czynników ryzyka, takich jak: brak aktywności fizycznej, proces starzenia, czy zaburzenia hormonalne [37,38]. Powszechnie uważa się, że za rozwój zespołu metabolicznego są odpowiedzialne predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe, na które składa się m.in. wysokokaloryczna i aterogenna dieta oraz mała aktywność fizyczna. Podkreśla się dużą różnorodność w obrębie populacji zarówno ze względu na podłoże genetyczne, jak i ze względu na odmienną ekspresję genów w odpowiedzi na różne czynniki środowiskowe (ryc. 1) [33]. Do czynników genetycznych rozwoju zespołu metabolicznego zalicza się geny, których mutacje są odpowiedzialne za poszczególne jego składowe, a przede wszystkim takie postaci polimorficzne genów, których ekspresja może prowadzić do wystąpienia otyłości [95], insulinooporności i zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a także nadciśnienia tętniczego [96,102]. Istnieją przekonujące dane, które wskazują na genetyczne podłoże tego schorzenia, o czym świadczy rodzinne występowanie cech zespołu metabolicznego, ta-

kich jak otyłość, insulinooporność, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze [102].

Wielu badaczy skłania się ku twierdzeniu, że głównym czynnikiem patofizjologicznym zespołu metabolicznego jest insulinooporność [81], natomiast inni, do których należą eksperci NCEP-ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program – NCEP, Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Adult Treatment Panel III – ATP III), za główną przyczynę wzrostu częstości występowania zespołu metabolicznego uważają epidemię otyłości na świecie [12,22,60,67]. Nie ma jednak wątpliwości, że insulinooporność sprzyja wystąpieniu hiperglikemii i rozwojowi cukrzycy typu 2. Opisano szlaki metaboliczne, które mogą stanowić ogniwo łączące insulinooporność, kompensacyjną hiperinsulinemię z pozostałymi zaburzeniami metabolicznymi, a także z nadciśnieniem tętniczym [22,81]. Badania prowadzone w ostatnich latach wskazują na proces zapalny jako czynnik łączący otyłość z insulinoopornością i miażdżycą [90]. Otyłość centralna przyczynia się do rozwoju pozostałych elementów składowych MS, tj. hiperglikemii, zaburzeń metabolizmu lipidów, nadciśnienia tętniczego oraz innych czynników przyspieszających rozwój chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym i cukrzycy typu 2. Silny związek pomiędzy otyłością wisceralną a pozostałymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia MS skłonił ekspertów NCEP – ATP III do określenia tego zespołu jako metabolicznych powikłań otyłości [67].

Druga część pracy poświęcona zagadnieniom zespołu metabolicznego podejmuje próbę opisaną zależności między zaburzeniami uwzględnionymi w definicjach MS oraz wykazania, że ich współistnienie nie jest przypadkowe i że pojawiają się one u osób z insulinoopornością. Pogląd, że insulinooporność jest główną przyczyną zespołu metabolicznego nie wyklucza tezy, że do jego wystąpienia przyczynia się wzrost otyłości. Dokładnie zostaną omówione



Ryc. 1. Czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 związane z zespołem metabolicznym

zagadnienia dotyczące roli tkanki tłuszczowej w powstawaniu insulinooporności, rozwoju zespołu metabolicznego i jego powikłań w postaci chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym i cukrzycy typu 2.

PATOGENEZA ZESPOŁU METABOLICZNEGO I JEGO POWIKŁAŃ

Otyłość a insulinooporność

Wyniki najnowszych badań sugerują, że otyłość centralna poprzedza rozwój insulinooporności i pozostałych elementów zespołu metabolicznego, a następnie jego powikłań w postaci chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 (ryc. 2) [35,74]. Pojawia się coraz więcej przesłanek naukowych przemawiających za tym, że podłożem wszystkich zmian zaliczanych do zespołu metabolicznego jest najprawdopodobniej trzewna tkanka tłuszczowa i jej aktywność prozapalna [92]. Wielu badaczy twierdzi, że nadmiar tłuszczu trzewnego jest w większym stopniu związany z rozwojem insulinooporności niż inne rodzaje tkanki tłuszczowej [60,81]. Inni autorzy natomiast uważają, że do wystąpienia tej patologii również przyczynia się tkanka tłuszczowa podskórna zgromadzona w górnej części ciała [51]. Podkreśla się istnienie silnego związku między otyłością brzuszną a insulinoopornością. Zaobserwowano jednak, że insulinooporność i inne zaburzenia metaboliczne mogą występować u pacjentów o prawidłowej masie ciała [22,38]. Insulinooporność bez towarzyszącej otyłości często występuje m.in. wśród mieszkańców Azji Południowej [1]. Nie ma w tym sprzeczności ponieważ okazuje się, że osoby z insulinoopornością, mimo prawidłowej masy ciała, charakteryzują się nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej i przewagą tkanki tłuszczowej zgromadzonej w górnej części ciała, której ilość jest ściśle związana z insulinoopornością [38].

U osób z predyspozycją genetyczną, otyłość wywołana wysokokaloryczną dietą i małą aktywnością fizyczną, prowadzi do rozwoju oporności tkanek na działanie insuliny [13,50]. Mechanizmy patogenetyczne łączące otyłość z opornością na insulinę są słabo poznane. Dane zgromadzone w ciągu ostatnich kilku lat wskazują na istnienie złożonych zależności między metabolizmem tkanki tłuszczowej a działaniem insuliny. Pozwalają również przypuszczać, że insulinooporność i związana z nią kompensacyjna hiperinsulinemia oprócz tego, że są wynikiem otyłości, to mogą się także do niej przyczyniać [50]. Od niedawna badacze zwracają uwagę na obecny w przebiegu otyłości stres oksydacyjny jako kolejny czynnik prowadzący do wystąpienia insulinooporności i rozwoju miażdżycy [13]. W ostatnich latach odkryto także, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym o charakterze endokrynnym i parakrynnym. Uważa się, że wydzielane przez nią substancje zwane adipokinami zaangażowane w proces utrzymania równowagi energetycznej organizmu, stanowią ogniwo łączące nadmierną masę ciała, oporność na działanie insuliny, miażdżycę i cukrzycę typu 2. Do adipokin należą bardzo liczna grupa różnych cząsteczek białkowych (enzymy, cytokiny, czynniki wzrostu, hormony), które są zarówno swoiście wydzielane przez adipocyty, jak również przez inne komórki i tkanki w organizmie, takie jak śródbłonek naczyniowy czy komórki krwi. Do adipokin należą m.in. leptyna, adiponektyna, rezystyna, czynnik martwicy nowotworów α (tumor necro-

sis factor – TNF- α), interleukina 6 (IL-6), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1), białko uczestniczące w regulacji ciśnienia krwi – angiotensynogen, białko przenoszące estry cholesterolu (cholesterol ester transfer protein – CETP), białko stymulujące acylację, adiposyna identyczna z czynnikiem D dopełniacza, białko chemotaksji monocytów MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1), enzymy biorące udział w biosyntezie steroidów i wiele innych [50,52,75]. Różnorodność adipokin oraz wzajemne interakcje między nimi dowodzą na jak wiele procesów metabolicznych, fizjologicznych i patologicznych w organizmie oddziałuje tkanka tłuszczowa. Powszechnie wiadomo, że w przebiegu otyłości zwiększa się biosynteza wielu powstających w adipocytach substancji, a także zmieniają się wzajemne proporcje między wydzielanymi adipokinami. Wiele z nich w nadmiernych stężeniach uczestniczy w patogeniezie procesów przez nie regulowanych [52,75].

Naukowcy przypuszczają, że pierwotnym zjawiskiem inicjującym rozwój insulinooporności związanej z dodatnim bilansem energetycznym jest stres oksydacyjny [13,25]. Nadmiar substratów energetycznych napływających do komórki w postaci wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy powoduje powstawanie zwiększonych ilości acetylo-CoA, a tym samym fosforanu dinukleotydu nikotyno-amido-adeninowego (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate – NADP) w mitochondriach. Konsekwencją powstawania nadmiernych ilości NADP jest wzrost biosyntezy reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species – ROS), zwłaszcza anionu nadtlenkowego. Komórki broniąc się przed szkodliwym działaniem ROS uruchamiają mechanizmy z jednej strony usuwające wolne rodniki, z drugiej strony zmniejszające dopływ substratów energetycznych [13]. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych wewnątrz komórki niekorzystnie wpływa na przeniesienie sygnałów w obrębie receptorów insulinozależnych prowadząc do wzrostu insulinooporności i zmniejszenia wychwytu glukozy. W tym przypadku insulinooporność może być uznana za mechanizm adaptacyjny, który chroni komórki przed dalszym poborem glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych zapobiegając uszkodzeniom oksydacyjnym w komórce [13,61]. Wzrost masy tkanki tłuszczowej trzewnej, powoduje także jej wzmoczoną aktywność lipolityczną. Na skutek nasilonej lipolizy oraz oporności adipocytów na działanie insuliny, z tkanki tłuszczowej są uwalniane w nadmiarze wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acids – FFA), które są gromadzone w wątrobie i mięśniach szkieletowych. Wzrost stężenia lipidów w cytoplazmie komórek mięśniowych i hepatocytach również wiąże się z adaptacyjnym rozwojem insulinooporności tych tkanek. Wiadomo, że insulina działa antylipolitycznie i zwiększa aktywność enzymatyczną lipazy lipoproteinowej, w związku z tym pojawienie się niewrażliwości na działanie insuliny na poziomie adipocytów nasila lipolizę. Z kolei zwiększony napływ i akumulacja wolnych kwasów tłuszczowych jeszcze bardziej osłabia wrażliwość tkanek na insulinę. W warunkach insulinooporności zmniejsza się zarówno tkankowe zużycie glukozy, jak i nasila się proces glikogenolizy w wątrobie, co powoduje hiperglikemię. Oporność na insulinę silnie stymuluje wyrównawczą hiperinsulinemię, stanowiącą reakcję przystosowawczą komórek β trzustki, która ma na celu utrzymanie prawidłowej glikemii. Długotrwałe zwiększenie stężenia

FFA w osoczu krwi wywołuje dalsze zaburzenia w wydzielaniu insuliny. Komórki β z czasem ulegają uszkodzeniu, a mechanizm tych zmian przypisywany jest lipotoksyczności FFA [25]. Należy dodać, że komórki β trzustki są szczególnie wrażliwe na działanie ROS ze względu na małą zawartość enzymów usuwających wolne rodniki (katalaza, peroksydaza glutationowa, dysmutaza nadtlenkowa). Ponadto, w przypadku tego typu komórek, niemożliwe jest powstanie adaptacyjnej insulinooporności. Należy zwrócić uwagę, że przy współistniejącej hiperglikemii lipotoksyczność w stosunku do komórek β jest nasiloną, a mediatorem tego procesu jest stres oksydacyjny [13]. Dodatni bilans energetyczny i nasiloną lipoliza w przebiegu otyłości prowadzi więc w długim okresie od insulinooporności, hiperinsulinemii i postępującej hiperglikemii do rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy [22,50,61]. Przypuszcza się, że najważniejszym mechanizmem wywołującym insulinooporność jest zaburzenie komórkowego przekazywania sygnału insulinowego w tkankach docelowych. Zarówno w adipocytach, jak i mięśniach szkieletowych obserwuje się zmniejszone wiązanie insuliny z jej receptorem, którego przyczyną jest osłabiony proces fosforylacji receptora insulinowego oraz zmniejszenie jego aktywności o charakterze kinazy tyrozynowej. W rezultacie zmniejsza się fosforylacja białek substratowych receptora insulinowego (insulin receptor substrat – IRS). Istnieją także mechanizmy właściwe poszczególnym tkankom. Wykazano, że w adipocytach osób otyłych chorych na cukrzycę typu 2 obniża się ekspresja białka IRS-1 i spada aktywność kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (phosphatidyloinositol-3 kinase – PI3K) związanej z IRS-1. Głównym substratem kinazy PI3 staje się wówczas białko IRS-2. W mięśniach szkieletowych stężenie białek substratowych receptora insulinowego IRS-1 i IRS-2 jest prawidłowe, zmniejsza się natomiast aktywność kinazy PI3. Aktywacja jednej z izoform białkowej kinazy C (protein kinase C – PKC) powoduje fosforylację reszt seryny i treoniny białka IRS-1, co jest przyczyną jego inaktywacji. Innym mechanizmem upośledzającym przekazywanie sygnału insulinowego może być nasiloną ekspresja i aktywność wielu białkowych fosfataz tyrozynowych (protein tyrosine phosphatases – PTPs). W otyłości olbrzymiej zaobserwowano obniżoną ekspresję insulinowych cząsteczek sygnalizacyjnych w mięśniach szkieletowych. Jedną z przyczyn insulinooporności i upośledzonego transportu glukozy w adipocytach może być także obniżenie ekspresji białka transportującego glukozę GLUT 4. W mięśniach szkieletowych ekspresja białka GLUT 4 nie jest zakłócona, upośledzony jest natomiast sam proces translokacji białka GLUT 4 do błony komórkowej [50]. Wydzielanie insuliny zależy od regulacji ekspresji genu insuliny w komórkach β trzustki. W warunkach prawidłowych ekspresja genu insuliny jest kontrolowana przez zmiany w stężeniu glukozy w osoczu krwi, która aktywuje wiele czynników transkrypcyjnych oraz zwiększa okres półtrwania mRNA dla insuliny. Badania molekularne *in vitro* i z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazały, że w warunkach stale podwyższonego stężenia glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych, ekspresja genu insuliny jest znacznie obniżona. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze odpowiednich badań u ludzi, przypuszcza się, że upośledzenie ekspresji genu insuliny pod wpływem podwyższonych stężeń glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych przyczynia się do dysfunkcji komórek β trzustki, obserwowanej w cukrzycy typu 2 [79].

Omawiając patogenezę insulinooporności należy także wspomnieć o roli jądrowych receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów PPAR (peroxisome proliferator activated receptors – PPAR) w regulacji ekspresji genów, których produkty białkowe biorą udział w procesach transportu i metabolizmu kwasów tłuszczowych i glukozy oraz w stanie zapalnym. Receptory PPAR są jądrowymi receptorami aktywowanymi przez wiązanie się z ligandem, które tworzą heterodimery z receptorem X kwasu retinoidowego. Odgrywają one dużą rolę w rozwoju insulinooporności, ponieważ naturalnymi ligandami tych receptorów są wolne kwasy tłuszczowe i eikozanoidy [9]. Stwierdzono występowanie trzech izoform receptorów PPAR: PPAR α , PPAR δ i PPAR γ , kodowanych przez różne geny i charakteryzujących się odmienną dystrybucją tkankową. Największe znaczenie w patogenezie insulinooporności mają receptory PPAR α i PPAR γ . Receptory PPAR α ulegają ekspresji w hepatocytach, kardiomiocytach, mięśniach szkieletowych i nerkach, gdzie pobudzają proces β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Receptory te pośredniczą w hipolipemizującym działaniu leków z grupy fibratów. Receptory PPAR γ znajdują się głównie w adipocytach białej i brunatnej tkanki tłuszczowej, ich obecność stwierdzono także w komórkach układu immunologicznego, tj. monocytach, makrofagach. Natomiast prawie nie występują w mięśniach szkieletowych, biorą udział w procesach regulacji różnicowania się adipocytów, a tym samym rozwoju podstawowej tkanki związanej z insulinoopornością – tkanki tłuszczowej i magazynowania lipidów. Receptory te są celem działania leków hipoglikemicznych z grupy tiazolidynionów [8,27]. W ostatnich latach zwrócono uwagę na znaczenie w rozwoju insulinooporności genetycznych mutacji aktywatora proliferatora peroksydomu – receptora γ (PPAR- γ), które mogą wpływać na metabolizm komórek tłuszczowych. Zaobserwowano, że rzadko występujące dominujące mutacje genetyczne receptora PPAR- γ powodują nie tylko ciężką oporność na działanie insuliny, ale także sprawiają, że wcześniej pojawia się nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i stłuszczenie wątroby. Wskazuje to, że nawet pojedyncza mutacja może już prowadzić do ujawnienia się różnych objawów zespołu metabolicznego, potwierdzając zarazem rolę czynników genetycznych. Nosiciele pojedynczej mutacji w genie receptora PPAR- γ stanowią przykład monogenowej postaci zespołu metabolicznego. Zmiany receptora PPAR- γ są kojarzone także z ryzykiem cukrzycy typu 2 i zawału mięśnia sercowego [88].

W ostatnich latach intensywnie są badane szlaki molekularne łączące stan zapalny z patogenezą insulinooporności. Zdaniem wielu autorów, otyłość uznaje się za ogólnoustrojowy przewlekły stan zapalny, w którym dochodzi do aktywacji prozapalnych szlaków przekazywania sygnału [28,87,92]. Rezultatem wielu doświadczeń było odkrycie, że za zakłócenie przekazywania sygnałów przez receptor insulinowy jest odpowiedzialny szlak prozapalny kinazy- β I κ B (IKK- β)/NF- κ B [92,93]. Kinaza- β I κ B (IKK- β) w wyniku fosforylacji receptora insulinowego (insulin receptor – IR) i białek substratowych tego receptora (IRSs) na resztach seryny i treoniny hamuje przekazywanie sygnałów przez receptor insulinowy. Związek stanu zapalnego z rozwojem insulinooporności w przebiegu otyłości i cukrzycy typu 2 był obserwowany w wielu badaniach eksperymentalnych i klinicznych, w których zanotowano hipoglikemizujące działanie salicylanów [45,122]. W eksperymentalnym mo-

delu otyłości u zwierząt wykazano, że duże dawki salicylanów uwrażliwiają tkanki na działanie insuliny zmniejszają podwyższone stężenie glukozy i insuliny w osoczu krwi oraz poprawiają profil lipidowy. Hamowanie działania kinazy IKK- β przez stosowanie przeciwwzapalnie działających salicylanów prowadziło do opóźnienia rozwoju insulinooporności i kompensacyjnej hiperinsulinemii, co świadczy o tym, że przekazywanie sygnałów między IR i IRS odbywało się bez zakłóceń. W tej samej pracy oceniano także wpływ zmniejszonego stężenia IKK- β w tkankach u heterozygotycznych otyłych myszy ze zmniejszoną dawką genu IKK β (IKK- $\beta^{+/-}$). Zaobserwowano poprawę tolerancji glukozy i spadek stężenia insuliny, co zapobiegało rozwojowi insulinooporności [122]. Podobne obserwacje poczyniono w badaniach z udziałem pacjentów chorych na cukrzycę [45]. Po trwającym dwa tygodnie leczeniu dużymi dawkami aspiryny (ok. 7 g dziennie) zaobserwowano prawie 25% obniżenie poziomu glikemii na czczo, ok. 15% spadek stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia białka C-reaktywnego (C-reactive protein – CRP), a także ok. 50% obniżenie stężenia trójglicerydów. Zanotowano także prawie 20% osłabienie procesu glukoneogenezy w wątrobie i ok. 20% poprawę przyswajania glukozy przez tkanki obwodowe. Uzyskane rezultaty potwierdzają hipotezę, że aktywacja szlaku kinazy- β IKK jest zaangażowana w patogenezę insulinooporności i cukrzycy typu 2. Opisano także szlak prozapalny kinazy JNK1 (Jun kinase 1) odpowiedzialny za indukcję insulinooporności [92]. Stwierdzono podwyższoną aktywność kinazy JNK u otyłych gryzoni oraz w ludzkiej tkance tłuszczowej, a także poprawę insulinowrażliwości u myszy *knock-out* pozbawionych genu kinazy JNK1 [42]. Istnieją więc przekonujące dowody na to, że w przebiegu otyłości i pod wpływem diety bogatotłuszczowej aktywowane są szlaki przekazywania sygnałów kinazy IKK β i JNK. Mechanizmy prowadzące do aktywacji kinaz IKK β i JNK można podzielić na receptorowe i pozareceptorowe. Do mechanizmów receptorowych należy aktywacja przez wiążące się ze swoimi receptorami cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α czy IL-6. Do aktywacji kinaz IKK β i JNK prowadzi także pobudzenie wielu tzw. receptorów rozpoznawczych (pattern recognition receptors), określanych jako białka powierzchniowe, które rozpoznają substancje obce. Do receptorów tych zalicza się receptory tollpodobne (toll like receptors – TLRs), które w przebiegu otyłości mogą być aktywowane przez endogenne koniugaty lipidowe oraz receptory zaawansowanych produktów końcowych glikacji RAGEs (receptor for advanced glycation end product – RAGE). Pozareceptorowy mechanizm aktywacji kinaz IKK β i JNK to stres wewnątrzkomórkowy, na który składają się: nadmierna biosynteza ROS i stres związany z retikulum endoplazmatycznym (ER) [92]. Wykazano, że pod wpływem lipidów gromadzących się w adipocytach dochodzi do aktywacji oksydazy NADPH i powstawania ROS [32]. W warunkach stresu komórkowego powstają ceramidy, które również aktywują szlaki sygnałowe kinaz IKK β i JNK [92]. Precyzyjne określenie, który z mechanizmów jest dominujący i odgrywa najważniejszą rolę w patogenezie insulinooporności stanie się możliwe dopiero po przeprowadzeniu dokładnych analiz molekularnych i wielu badań klinicznych. Zgromadzone dane wskazują, że kinazy IKK β i JNK prowadzą do rozwoju insulinooporności poprzez odmienne mechanizmy. Kinaza JNK poddaje fosforylacji reszty serynowe białka substratowego receptora insulinowego IRS-1 hamując tym

samym przekazywanie sygnału insulinowego. Kinaza JNK w wyniku fosforylacji receptora insulinowego IR i białek substratowych tego receptora IRS na resztach seryny i treoniny hamuje przekazywanie sygnałów przez IR [42]. Kinaza IKK β jest wysoce selektywna w stosunku do białka I κ B – inhibitora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (nuclear factor kappa B). Fosforylacja białka I κ B prowadzi do uwalniania NF- κ B, który przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie nasila ekspresję wielu genów, których produkty białkowe biorą udział w patogenezie insulinooporności. Stan zapalny jest również ściśle związany z patogenezą miażdżycy, co sugeruje, że może on być wspólnym czynnikiem, który łączy otyłość i jej powikłania w postaci chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym i cukrzycę typu 2 [92].

Coraz więcej dowodów wskazuje na udział niektórych produktów adipocytów w procesie rozwoju insulinooporności. Jak już wcześniej wspomniano otyłości towarzyszy subkliniczny przewlekły stan zapalny, w którym oprócz aktywacji prozapalnych szlaków przekazywania sygnału, występuje również nadmierna ekspresja cytokin prozapalnych w tkance tłuszczowej [29]. Stężenie adipokina ściśle koreluje z ilością tkanki tłuszczowej, większe stężenie obserwuje się u osób z wyższym wskaźnikiem masy ciała (body mass index – BMI). Wśród adipokina, których działanie może się przyczyniać do rozwoju zespołu metabolicznego z insulinoopornością najczęściej wymienia się rezystynę, leptynę, adiponektynę, TNF- α i IL-6 [50,52,75].

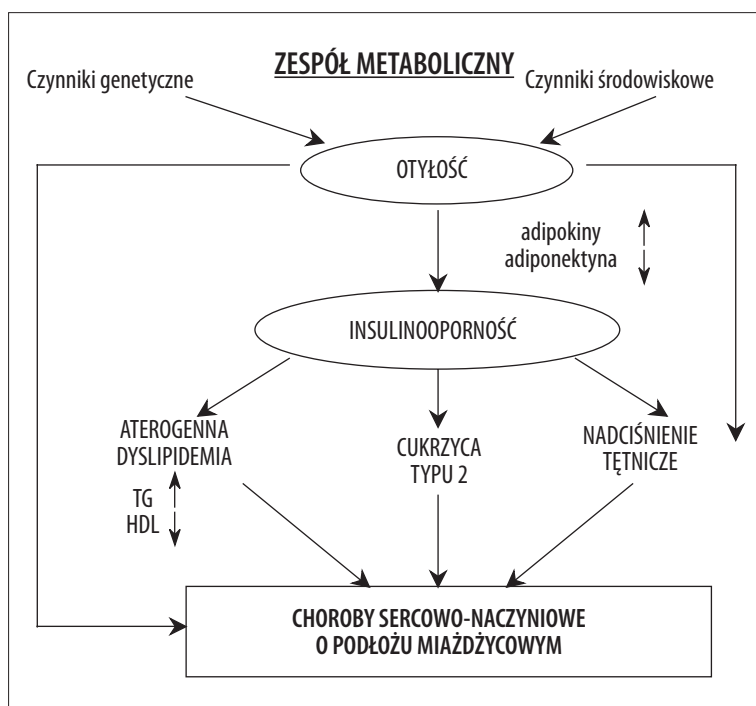
Ważną adipokiną uczestniczącą w procesach patogenetycznych zespołu metabolicznego jest rezystyna. Jej wzmoczone wytwarzanie przez komórki tłuszczowe odpowiada za zwiększoną insulinooporność osób otyłych. Ten odkryty w 2001 r., bogaty w cysteinę polipeptyd swą nazwę zawdzięcza właśnie działaniu wywołującemu oporność na insulinę. W badaniach *in vitro* w hodowli adipocytów linii 3T3-L1 stwierdzono, że tempo stymulowanego insuliną dokomórkowego poboru glukozy zmniejszało się po ekspozycji tych komórek na działanie rezystyny, przeciwny efekt wywoływała neutralizacja rezystyny. W eksperymentalnych modelach otyłości u zwierząt stwierdzono podwyższone stężenie rezystyny w osoczu krwi. W przebiegu otyłości indukowanej dietą neutralizacja rezystyny za pomocą przeciwciał prowadzi do obniżenia stężenia glukozy we krwi oraz do poprawy insulinowrażliwości. Po podaniu rezystyny zdrowym myszom zanotowano zaburzenia tolerancji glukozy i działania insuliny. Stwierdzono, że leki poprawiające wrażliwość tkanek na insulinę działające za pośrednictwem aktywacji receptorów PPAR- γ – tiazolidynedion hamują ekspresję rezystyny w adipocytach myszy [98]. Mechanizmy decydujące o działaniu rezystyny jako czynnika wywołującego insulinooporność u ludzi nie zostały w pełni poznane, a rola rezystyny w patogenezie insulinooporności budzi wiele kontrowersji. Stwierdzono, że ekspresja rezystyny dodatnio koreluje z insulinoopornością [65], jednakże istnieją wyniki badań, które nie potwierdzają takiej zależności [47]. W genie rezystyny zaobserwowano swoiste polimorfizmy, które w szczególności sposób wiążą się z opornością tkanek na insulinę i jej konsekwencjami [76,115]. Potwierdzenie udziału rezystyny w indukcji insulinooporności u ludzi stanowić będzie podstawę do oceny jej znaczenia w rozwoju zespołu metabolicznego.

Insulinooporność występująca w otyłości może być także nasilana przez leptynę. Dobrze udokumentowana jest rola tego hormonu w regulacji równowagi energetycznej organizmu. Fizjologiczną rolą leptyny jest utrzymanie prawidłowej masy ciała w okresie przekarmiania. Leptyna działa poprzez receptory umiejscowione w podwzgórz, wpływa także bezpośrednio na insulinowrażliwe tkanki obwodowe i komórki β trzustki [52]. U osób otyłych z insulinoopornością lub cukrzycą typu 2 stwierdza się podwyższone stężenie leptyny w surowicy krwi, stąd przyjmuje się, że w patofizjologii tych zaburzeń występuje stan oporności na działanie leptyny. Wiadomo także, że u przeważającej liczby tych osób nie stwierdza się nieprawidłowości w budowie receptorów leptyny [123]. Mechanizm powstawania leptynoooporności jest nieznan, przypuszcza się jednak, że przyczyniać się do niego może zakłócenie przekazywania sygnału przez leptynę lub nieefektywny transport przez barierę krew–mózg. Oporność na leptynę może być także konsekwencją zwiększonego napływu wolnych kwasów tłuszczowych do tkanek [52]. Istnieją naukowe dowody, które wskazują, że leptyna nasilając proces β -oksydacji lipidów oraz hamując ich biosyntezę w mięśniach szkieletowych i komórkach β trzustki podtrzymuje w ten sposób wrażliwość na insulinę [50]. Dotychczas nie ustalono, które działania leptyny pełnią najważniejszą rolę w zachowaniu insulinowrażliwości u ludzi. Dalszych badań wymaga poznanie w jakim stopniu oporność na działanie leptyny przyczynia się do rozwoju insulinooporności i otyłości u ludzi.

Liczne dane doświadczalne wskazują na niekwestionowane znaczenie adiponektyny w patogenezie insulinooporności u ludzi. W przeciwieństwie do innych białek syntetyzowanych w tkance tłuszczowej, których stężenia zwiększają się w przebiegu otyłości, stężenie adiponektyny u osób ze zwiększoną masą ciała jest obniżone. Następnym działaniem receptorowego adiponektyny jest zwiększanie wrażliwości na insulinę [120]. Zaobserwowano negatywną korelację między stężeniem adiponektyny a insulinoopornością u ludzi, u których często rozpoznaje się zespół metaboliczny [43,44,46]. Mechanizm odpowiedzialny za obniżone stężenie adiponektyny w zespole metabolicznym jest nieznan. Sugeruje się, że czynnikiem hamującym ekspresję adiponektyny jest stres oksydacyjny związany z nadmierną akumulacją tkanki tłuszczowej w organizmie [32]. Stwierdzono także, że insulina w stopniu wprost proporcjonalnym do dawki i czasu ekspozycji hamuje ekspresję genu adiponektyny [39]. W badaniu japońskim z udziałem 590 mężczyzn wykazano, że obniżone stężenie adiponektyny w osoczu krwi wyprzedzało objawy insulinooporności, stąd wniosek, że hipoadiponektynemia bierze udział w patogenezie tego stanu [46]. Zwrócono także uwagę na wzrost osoczowego stężenia adiponektyny w wyniku redukcji masy ciała [14]. Dane na temat istotnej roli adiponektyny w patogenezie otyłości i insulinooporności pochodzą również z badań genetycznych. Hara i wsp. [40] wykazali, że polimorfizm genu adiponektyny (*APM1*) odpowiedzialny za małe stężenie tej adipokiny w osoczu jest związany z podwyższonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 w populacji japońskiej. U osób z mutacją *missens* I164T, w domenie globularnej adiponektyny, stwierdza się, niezależnie od wartości wskaźnika BMI, znacznie mniejsze stężenie adiponektyny w surowicy krwi w porównaniu z osobami, u których nie wykryto takiej mutacji [54]. Podobny

związek genu adiponektyny z podatnością na wystąpienie cukrzycy typu 2 zaobserwowano także w innych grupach etnicznych. Wśród Francuzów rasy kaukaskiej zauważono liczne polimorfizmy genu *APM1* oraz rzadkie mutacje znacząco powiązane z hipoadiponektynemią i cukrzycą typu 2 [108]. Istnienie swoistych polimorfizmów w genie adiponektyny powiązanych patogenetycznie z rozwojem insulinooporności potwierdza tezę, że czynniki genetyczne wydają się odgrywać istotną rolę w powstawaniu objawów klinicznych zespołu metabolicznego. Mimo wielu dowodów wskazujących na związek małego stężenia adiponektyny z patogenezą insulinooporności, mechanizm działania adiponektyny zapobiegający tej patologii nie został do końca wyjaśniony. Uważa się, że adiponektyna uwrażliwia tkanki na działanie insuliny obniżając napływ wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby, zwiększając β -oksydację lipidów i hamując syntezę glukozy w wątrobie. W mięśniach szkieletowych adiponektyna stymuluje zużytkowanie glukozy i proces β -oksydacji. Mechanizmem molekularnym odpowiedzialnym za powyższe działanie adiponektyny jest prawdopodobnie nasilona fosforylacja receptora insulinowego oraz aktywacja białkowej kinazy aktywowanej AMP (AMP-activated protein kinase – AMPK) w wątrobie i w mięśniach szkieletowych. Inną ważną funkcją adiponektyny, oprócz zmniejszania insulinooporności, jest wiele działań przeciwmiażdżycowych, co wyjaśnia częste wspólne występowanie otyłości, insulinooporności i chorób miażdżycopochodnych [14]. Suplementacja adiponektyny może w przyszłości stanowić skuteczną terapię zmniejszającą insulinooporność i jej powikłania w postaci chorób sercowo-naczyniowych. Szczegółne zainteresowanie w kontekście mechanizmów molekularnych leżących u podłoża insulinooporności budzą także receptory adiponektyny AdipoR1 i AdipoR2. Ich zmniejszoną ekspresję wykazano w mięśniach i tkance tłuszczowej myszy *ob/ob*. Autorzy badania wykazali, że ekspresja receptorów AdipoR1 i AdipoR2 zmniejszała się pod wpływem insuliny. Hiperinsulinemia towarzysząca insulinooporności wywołuje więc oporność tkanek na adiponektynę, co w dalszym stopniu nasila insulinooporność tworząc swoiste „błędne koło” [106]. Civitarese i wsp. [17] jako pierwsi wykazali dodatnią korelację między stopniem ekspresji receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w mięśniach szkieletowych a wrażliwością na insulinę u ludzi. Obiecującą metodą terapeutyczną w leczeniu insulinooporności w zespole metabolicznym może się stać w przyszłości farmakologiczne wzmocnienie funkcji receptorów adiponektyny.

Opisano mechanizmy molekularne prowadzące do rozwoju insulinooporności pod wpływem czynnika martwicy nowotworów TNF- α [43,85]. Badania prowadzone z udziałem zwierząt doświadczalnych i ludzi wykazały, że w przebiegu otyłości i insulinooporności stężenie TNF- α jest zwiększone [44]. Zaobserwowano także, że neutralizacja TNF- α zwiększa wrażliwość na insulinę u otyłych gryzoni [107], nie stwierdzono natomiast takiej odpowiedzi u ludzi z otyłością [68]. Biosynteza TNF- α w tkance tłuszczowej dodatkowo koreluje ze stężeniem insuliny w osoczu krwi oraz ze współczynnikiem BMI, a obniżenie masy ciała powoduje zmniejszenie ekspresji TNF- α . Ciekawe jest to, że mimo podwyższonej ekspresji TNF- α w tkance tłuszczowej osób otyłych, w krwi obwodowej stwierdza się jedynie bardzo niewielkie stężenie TNF- α , co sugeruje, że TNF- α działa autokrynnie lub parakrynnie [50,75]. Mimo niskiego stęże-



Ryc. 2. Czynniki patogenetyczne i następstwa zespołu metabolicznego

nia TNF- α w osoczu krwi, niektórzy badacze wykazali, że poziom TNF- α w osoczu krwi dodatnio koreluje z otyłością i insulinoopornością [26]. Autokryne i parakryne działanie TNF- α potwierdza to, że adipocyty syntetyzują również dwa typy receptorów TNF- α [52]. Analizowanych jest kilka mechanizmów, dzięki którym TNF- α indukuje insulinooporność. Opisano hamowanie przekazywania sygnału insulinowego przez TNF- α w wyniku aktywacji kinaz serynowych, które dokonują fosforylacji reszt serynowych białek substratowych receptorów insulinowych IRS-1 i IRS-2. Zmienione w ten sposób białka IRS ulegają degradacji, co niekorzystnie wpływa na działanie receptora insulinowego o aktywności kinazy tyrozynowej. Udowodniono również, że TNF- α zwiększa stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, których pośredni wpływ na rozwój insulinooporności wykazano w wielu pracach badawczych [43,85]. Pod wpływem TNF- α dochodzi do obniżenia ekspresji białka transportującego glukozę GLUT-4. Jako przyczynę insulinooporności rozważa się także obniżenie ekspresji aktywatora proliferatora peroksysomu – receptora γ (PPAR- γ) oraz podwyższanie stężenia rezystyny [50,75].

Inną cytokiną, której biosyntezę wykazano w adipocytach tkanki tłuszczowej jest interleukina 6 (IL-6). Ekspresja IL-6 w tkance tłuszczowej oraz jej stężenie w osoczu krwi dodatnio koreluje z otyłością, upośledzoną tolerancją glukozy i insulinoopornością, natomiast zmniejszenie masy ciała normalizuje ekspresję i przywraca prawidłowe stężenie tej cytokiny w osoczu. Zaobserwowano związek polimorfizmu genu IL-6 z otyłością, wydatkowaniem energii, wrażliwością tkanek na działanie insuliny i cukrzycą typu 2. Do najważniejszych działań IL-6 indukujących insulinooporność należy osłabianie sygnału insulinowego w tkankach obwodowych w wyniku obniżania ekspresji cząsteczek sygnalizacyjnych związanych z receptorem insulinowym, niekorzystny wpływ na receptorowe działanie leptyny, obniżanie wydzielania adiponektyny [26,52,91].

Wiedza na temat udziału adipokiny w patogenezie zaburzeń metabolizmu lipidów i insulinooporności u ludzi ciągle jest niewystarczająca i wymaga dalszych badań. Identyfikacja licznych mechanizmów rozwoju insulinooporności i wzajemne interakcje między cząsteczkami przyczyniającymi się do jej wystąpienia może się przyczynić do opracowania nowych metod postępowania terapeutycznego, mającego na celu poprawę wrażliwości tkanek na insulinę. Właściwa interwencja farmakologiczna będzie także służyć zapobieganiu powikłaniom insulinooporności w przebiegu zespołu metabolicznego.

Aterogenna dyslipidemia w zespole metabolicznym

U większości chorych z zespołem metabolicznym i insulinoopornością stwierdza się mniej lub bardziej wyraźne zaburzenia gospodarki lipidowej. Dyslipidemia typowa dla zespołu metabolicznego, według jego definicji, charakteryzuje się podwyższonym stężeniem trójglicerydów i małym stężeniem cholesterolu frakcji HDL (high density lipoproteins – HDL), które stwierdza się w rutynowych badaniach laboratoryjnych. Bardziej szczegółowa analiza zwykle wykazuje kolejne zaburzenia metabolizmu lipidów, takie jak zwiększone stężenie lipoprotein resztkowych, podwyższone stężenie apolipoproteiny B, małych cząsteczek LDL (low density lipoproteins – LDL) oraz małych cząsteczek HDL. Wymienione zaburzenia lipidowe stanowią niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, stąd określone są pojęciem dyslipidemii aterogenicnej [37].

Zdaniem wielu autorów, to właśnie małe cząsteczki lipoprotein są najbardziej aterogenne, ponieważ uszkadzają śródbłonek oraz łatwiej przenikają przez jego błonę podstawną, ulegają oksydacji i wiążą się z receptorami monocytów [101]. Rozwój fenotypu miażdżycowego jest konsekwencją zaburzeń metabolizmu lipidów. Stwierdzono, że istnieje ścisły związek pomiędzy insulinoopornością

a dyslipidemią (ryc. 1). We wczesnych etapach rozwoju insulinooporności wzrasta stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu krwi, którego przyczyną jest utrata blokującego lipolizę działania insuliny w adipocytach. Kwasy tłuszczowe są transportowane do wątroby, gdzie są syntetyzowane w nadmiarze lipoproteiny VLDL (very low density lipoproteins – VLDL). Innym źródłem lipidów napływających do wątroby w zwiększonej ilości są chylomikrony zawierające egzogenne trójglicerydy i estry cholesterolu. Napływ dużej ilości lipidów pochodzących z różnych źródeł prowadzi do posttranslacyjnej stabilizacji apolipoproteiny B, głównego składnika białkowego VLDL, której degradacja jest zależna od działania insuliny. Zjawisko to sprzyja biosyntezie VLDL. Insulinooporność wpływa także na osłabienie aktywności enzymatycznej lipazy lipoproteinowej, której działanie determinuje tempo usuwania lipoprotein bogatych w trójglicerydy. Nasiloną biosyntezą VLDL i zmniejszona ich degradacja przekładają się na wzrost stężenia trójglicerydów w osoczu krwi. Obserwowane w dyslipidemii związanej z zespołem metabolicznym zmniejszone stężenie cholesterolu HDL i pojawienie się małych gęstych LDL jest konsekwencją zmian w składzie tych lipoprotein i zaburzenia ich prawidłowego metabolizmu. Hipertrójglicydemia i duże stężenie VLDL stymuluje wymianę estrów cholesterolu i trójglicerydów między lipoproteinami VLDL a HDL i LDL za pośrednictwem białka CETP. Na skutek tego w VLDL zwiększa się ilość estrów cholesterolu, a w HDL i LDL zwiększa się ilość trójglicerydów. Proces ten prowadzi do powstania cząsteczek HDL i LDL bogatych w trójglicerydy. W wyniku aktywności enzymatycznej lipazy wątrobowej, która hydrolizuje trójglicerydy, powstają małe i gęste HDL i LDL [7,22,34]. Obciążone trójglicerydami HDL są usuwane z układu krążenia, co upośledza zwrotny transport cholesterolu z tkanek. Zmniejszenie HDL nie mogą pełnić swojej roli w zapobieganiu wystąpienia zmian miażdżycowych w naczyniach. Do przeciwmiażdżycowych działań HDL należy usuwanie cholesterolu z makrofagów znajdujących się w ścianie naczynia, zapobieganie wnikaniu komórek stanu zapalnego do śródbłonna naczyniowego, a następnie ich infiltracji do warstwy wewnętrznej naczynia, obniżanie stężenia markerów stanu zapalnego, zmniejszanie utleniania lipoprotein małej gęstości LDL oraz działanie przeciwzkrzepowe [7]. Zaobserwowano, że w insulinooporności stężenie lipoprotein LDL jest prawidłowe (u mężczyzn) lub umiarkowanie podwyższone (u kobiet), zmienia się natomiast skład lipoprotein LDL, które charakteryzują się małą zawartością estrów cholesterolu i mniejszym rozmiarem. Takie LDL są określane jako typ B LDL, w odróżnieniu od typu A LDL, który stanowi LDL prawidłowe. Małe gęste lipoproteiny LDL są silnie aterogenne, wykazują dużą podatność na utlenianie, mają większą zdolność do infiltracji ściany naczyń krwionośnych, są rozpoznawane i wychwytywane przez receptory zmiatające makrofagów [7,22,34]. Lemieux i wsp. [60] zaproponowali pojęcie „hipertrójglicydemicznej talii” (hypertriglyceridemic waist) na określenie współistnienia otyłości brzusznej i podwyższonego stężenia trójglicerydów w osoczu krwi. Badacze ci wykazali, że mężczyźni z tzw. aterogenną triadą metaboliczną, na którą składają się hiperinsulinemia, podwyższony poziom apolipoproteiny B i małych gęstych cząsteczek cholesterolu LDL, jednocześnie charakteryzują się obwodem talii ≥ 90 cm i poziomem trójglicerydów ≥ 2 mmol/l (≥ 176 mg/dl). Autorzy

uważają, że proste zmienne, takie jak obwód talii i stężenie trójglicerydów w osoczu krwi umożliwiają identyfikację pacjentów z wyżej wymienionymi metabolicznymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, których oznaczenie jest znacznie trudniejsze w rutynowej praktyce klinicznej. Stosunkowo niedawno opisaną cechą insulinooporności u ludzi jest zwiększona biosynteza lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-48 w przewodzie pokarmowym, która towarzyszy hiperlipidemii poposiłkowej [21]. Przedstawione zmiany profilu lipidowego ściśle wiążą się ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u chorych z zespołem metabolicznym.

Nadciśnienie tętnicze w zespole metabolicznym

Coraz więcej dowodów pochodzących z badań eksperymentalnych i klinicznych wskazuje na związek przyczynowo-skutkowy między otyłością i insulinoopornością a rozwojem i utrzymywaniem się podwyższonego ciśnienia tętniczego (ryc. 2). Patogeneza nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością jest złożona, a udział w niej bierze wiele współistniejących i często współzależnych czynników [10]. Autorzy 7 raportu Narodowego Komitetu ds. Zapobiegania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego (The Seventh Report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC 7) z 2003 r. zaliczyli otyłość do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [15]. Z analizy NHANES III wynika, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta progresywnie wraz ze wzrostem wskaźnika BMI niezależnie od płci i wynosi 15% przy BMI < 25 kg/m², natomiast wśród osób z BMI ≥ 30 kg/m², nadciśnienie tętnicze stwierdza się u 40% z nich. Ścisła korelacja między ciśnieniem tętniczym a ilością tkanki tłuszczowej nie ogranicza się więc do otyłości patologicznej, ale ma charakter ciągły [11]. Wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego dotyczy zwłaszcza otyłości wisceralnej. Wykazano, że zwiększony obwód pasa był niezależnym i najważniejszym czynnikiem predykcyjnym jego rozwoju [78]. Wśród czynników etiologicznych nadciśnienia tętniczego w zespole metabolicznym wymienia się: zaburzenia hemodynamiczne towarzyszące otyłości oraz wzrost oporu naczyń obwodowych związany z dysfunkcją śródbłonna, insulinoopornością i wpływem adipokin uwalnianych z tkanki tłuszczowej. Wraz ze wzrostem masy ciała zwiększa się objętość krwi krążącej w łożysku naczyniowym, a przepływ krwi przez nadmierną ilość tkanki tłuszczowej zwiększa rzut serca [77]. W patogenezie nadciśnienia ważne miejsce zajmuje insulinooporność związana z otyłością i hiperinsulinemią, która wykształca się w odpowiedzi na insulinooporność tkanek. Opisano wiele mechanizmów, za pośrednictwem których insulinooporność i hiperinsulinemia mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego w otyłości. Spośród analizowanych zjawisk prowadzących do nadciśnienia tętniczego wywołanych insulinoopornością podkreśla się nadmierną aktywność układu współczulnego i zwiększenie retencji sodu w nerkach [22]. Jednocześnie u osób z insulinoopornością upośledzony jest proces relaksacji naczyń zależny od działania insuliny. W warunkach fizjologicznych insulina stymuluje biosyntezę tlenku azotu (nitric oxide – NO), co ma znaczenie dla zachowania funkcji śródbłonna. Zmniejszenie wrażliwości na insulinę prowadzi

do zmniejszonej biosyntezy NO. Do obniżenia aktywności tlenu azotu i upośledzenia funkcji śródbłonna przyczynia się także wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i hiperglikemia, a mediatorem tego procesu jest stres oksydacyjny [46,64,97]. Towarzysząca insulinooporności kompensacyjna hiperinsulinemia i hiperglikemia nasila biosyntezę i uwalnianie czynników zwężających naczynia, m.in. endoteliny 1, która wywołuje skurcz naczyń i przyczynia się do wzrostu komórek mięśni gładkich [19]. Ponieważ insulina pobudza biosyntezę ROS, to nasila aktywność PKC i aktywuje NF- κ B i jako czynnik mitogeny wymaga procesy wzrostu, migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń. Hiperinsulinemia prowadzi więc do przerostu ściany naczyń, zwężenia ich światła, zwiększenia oporu obwodowego i w rezultacie do nadciśnienia tętniczego [66,100]. Insulinooporność z hiperinsulinemią, otyłość i nadciśnienie tętnicze to najczęściej występujące elementy zespołu metabolicznego [22], można zatem stwierdzić, że zmniejszenie odpowiedzi tkankowej na insulinę i wynikający z oporności na insulinę wzrost stężenia tego hormonu w osoczu, mogą stanowić biologiczne ogniwa między otyłością a nadciśnieniem tętniczym. Ostatnio duże zainteresowanie naukowców wzbudza rola układu renina-angiotensyna (renin-angiotensin system – RAS) w regulacji procesów fizjologicznych zachodzących w tkance tłuszczowej oraz sposób w jaki przekładają się one na patogenezę nadciśnienia tętniczego w przebiegu otyłości. Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat wykazały, że tkanka tłuszczowa stanowi dodatkowe źródło angiotensynogenu i angiotensyny II, peptydu o silnych właściwościach presyjnych.

W tym miejscu należy podkreślić, że tkanka tłuszczowa to największy narząd endokryny w organizmie, może to dawać wyobrażenie o znaczącym udziale produktów tej tkanki w procesach fizjologicznych w organizmie. Istnieją również dowody na istnienie w obrębie tkanki tłuszczowej enzymu konwertującego angiotensynę (angiotensin converting enzyme – ACE) oraz receptorów AT1 i AT2 angiotensyny II. Liczne badania populacyjne wykazały, że ekspresja angiotensynogenu wzrasta w przebiegu otyłości i koreluje ze współczynnikiem talia-biodro (waist-to-hip ratio – WHR), wykazano także dodatnią korelację między stężeniem angiotensynogenu i aktywnością enzymu ACE w osoczu krwi a wskaźnikiem BMI [23]. Związek między zwiększoną biosyntezą angiotensynogenu w tkance tłuszczowej a nadciśnieniem tętniczym, mimo wielu badań, nadal pozostaje kontrowersyjny. Stąd wynika konieczność przeprowadzenia dalszych badań z udziałem dużych grup populacyjnych, w celu oceny wpływu otyłości na zmiany ekspresji genów układu RAS i rozwój nadciśnienia tętniczego.

Coraz częściej podkreśla się także udział innych produktów adipocytów w patogenezie nadciśnienia u osób z zespołem metabolicznym i nadmierną ilością tkanki tłuszczowej. Zgromadzono liczne dane potwierdzające rolę leptyny w kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Leptyna z jednej strony działa presyjnie aktywując współczulny układ nerwowy i zwiększając biosyntezę endoteliny 1, z drugiej strony wpływa na relaksację ściany naczyń nasilając ekspresję śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [18,80]. Uważa się, że regulacja napięcia ściany naczyń krwionośnych pod wpływem leptyny może być zakłócona w zespole metabo-

licznym [31]. Verma i wsp. [110], wykazali w badaniach *in vitro* niekorzystny wpływ rezystyny na wazoaktywną czynność śródbłonna naczyń. Badacze ci zaobserwowali wzrost ekspresji endoteliny 1 w komórkach śródbłonna poddanych działaniu rezystyny, nie zanotowali natomiast zmian w biosyntezie NO. Potencjalny udział TNF- α w rozwoju nadciśnienia tętniczego w otyłości typu trzewnego wiąże się z negatywnym wpływem tej cytokiny na stan śródbłonna naczyniowego. Innymi mechanizmami, za pośrednictwem których TNF- α może się przyczyniać do nadciśnienia tętniczego, to stymulacja transkrypcji genu angiotensynogenu w adipocytach i wydzielania endoteliny 1 przez komórki śródbłonna [79]. Adiponektyna z kolei wpływa korzystnie na ścianę naczyń krwionośnych, stymulując wydzielanie tlenu azotu [36]. Wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym stężenie adiponektyny w osoczu krwi jest niższe w porównaniu z jej stężeniem u osób normotensyjnych [3]. Przedstawiono także rezultaty badań z udziałem myszy *knock-out* pozbawionych genu adiponektyny (adiponectin-KO mouse) i osób z nadciśnieniem tętniczym, z których wynika, że stężenie adiponektyny dodatnio koreluje z reaktywnością naczyń [73]. Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że hipoadiponektynemia przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, a pomiar stężenia adiponektyny w osoczu krwi może stanowić użyteczny wskaźnik upośledzonej funkcji śródbłonna w zespole metabolicznym.

Inne substancje wytwarzane przez tkankę tłuszczową, niewymienione powyżej, mogą również stanowić ogniwo łączące otyłość typu trzewnego z nadciśnieniem tętniczym. Ustalenie dokładnej roli adipokin w nadciśnieniu tętniczym wymaga dalszych badań.

Stan prozapalny i prozakrzepowy w zespole metabolicznym

Stany prozapalny i prozakrzepowy są ważnymi elementami składowymi zespołu metabolicznego. Stan prozapalny charakteryzuje się podwyższonym stężeniem cytokin, takich jak TNF- α , IL-6, jak również podwyższonym stężeniem białek ostrej fazy – fibrynogenu i białka CRP. Stan prozakrzepowy rozpoznawany jest na podstawie podwyższonego stężenia fibrynogenu, PAI-1 i innych czynników krzepnięcia. Powyższe nieprawidłowości nie są rutynowo diagnozowane w codziennej praktyce lekarskiej [38], w zaleceniach IDF zaliczono je do tzw. „platynowego standardu” dodatkowych kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego [4]. Wyjątkiem jest pomiar stężenia białka CRP, który ma obecnie największe praktyczne zastosowanie w diagnozowaniu stanu zapalnego [38]. Duże stężenia cytokin prozapalnych takich jak TNF- α , IL-6, leptyny, rezystyny, PAI-1, czynnika tkankowego (tissue factor – TF), transformującego czynnika wzrostu β (transforming growth factor β – TGF- β) i innych w zespole metabolicznym są następstwem otyłości, zwłaszcza typu trzewnego. Nasiloną biosyntezą wymienionych wyżej cytokin przez obładowane lipidami adipocyty jest przyczyną nie tylko oporności tkanek na insulinę, ale także stanu prozapalnego, dysfunkcji śródbłonna i zaburzeń procesów krzepnięcia i fibrynolizy w przebiegu zespołu metabolicznego. Nadmiar cytokin może także nasilać reakcje zapalne w mięśniach i wątrobie [99,105]. Uzyskano przekonujące dowody, że stężenie białka CRP jest podwyższone u osób z zespołem metabo-

licznym i dodatnio koreluje ze stopniem otyłości, ze stężeniem trójglicerydów, wartościami nadciśnienia tętniczego, stężeniem glukozy na czczo i wrażliwością na insulinę. Stwierdzono także, że duże stężenie białka CRP, będące wykładnikiem toczącego się stanu zapalnego w naczyniach stanowi u tych osób wskaźnik dysfunkcji śródbłonka i zaburzeń procesów krzepnięcia i fibrynolizy. Zgromadzone liczne dowody wskazują, że podwyższone stężenie białka CRP w osoczu krwi jest jednym z najsilniejszych i niezależnych czynników rokowniczych wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [82,83]. Wyniki wielu badań prospektywnych wskazują również na wartość predykcyjną stężenia białka CRP, a także IL-6 w stosunku do cukrzycy typu 2 [29,30]. Zdaniem wielu autorów, stan zapalny może zatem stanowić ogniwo łączące otyłość i insulinoporność z rozwojem miażdżycy i cukrzycy typu 2 [82]. Potwierdzenie związku białka CRP z otyłością i insulinopornością stanowią rezultaty badań prospektywnych, w których zaobserwowano, że redukcja masy ciała zmniejsza poziom białka CRP i innych markerów stanu zapalnego i jednocześnie koryguje insulinoporność [24,56,103]. Białko CRP aktywnie uczestniczy w procesie powstawania zmian miażdżycowych wpływając na funkcję śródbłonka. Wykazano doświadczalnie, że białko CRP w ludzkich komórkach śródbłonka *in vitro* nasila ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1) i ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1 – ICAM-1), białka chemotaksji monocytów (monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1), ułatwia także pobór LDL przez makrofagi. Udowodniono, że w działaniu tym pośredniczy indukowany przez CRP wzrost stężenia endoteliny 1 i IL-6 [109]. W innym eksperymencie *in vitro* zaobserwowano, że białko CRP hamuje biosyntezę NO destabilizując mRNA śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (endothelial NO synthase – eNOS) [111]. Z kolei doświadczenia przeprowadzone *in vitro* na ludzkich komórkach mięśni gładkich naczyń *in vivo* na modelu zwierzęcym wykazały, że białko CRP nasila ekspresję receptorów AT1 angiotensyny II, migrację i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, powstawanie reaktywnych form tlenu, biosyntezę składników macierzy zewnątrzkomórkowej i formowanie się neointymy [114]. Częste współwystępowanie insulinoporności, cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia o podłożu miażdżycowym może tłumaczyć to, że hiperglikemia potęguje promiażdżycowe działanie białka CRP [112]. Białko CRP może pełnić również rolę koordynatora procesu zapalnego zwiększając aktywność prozapalną innych adipokiny wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Przykładem takiej adipokiny jest PAI-1, którego stężenie w osoczu krwi znacznie wzrasta w zespole metabolicznym i w przebiegu cukrzycy typu 2 [20]. Mimo że głównym źródłem PAI-1 w osoczu krwi są hepatocyty i komórki śródbłonka [20], to w przebiegu otyłości, biosynteza w adipocytach może przewyższać powstawanie PAI-1 w innych tkankach [63]. Ekspresję genu kodującego PAI-1 w adipocytach nasilają inne adipokiny prozapalne – TNF- α , TGF- β , a także wolne kwasy tłuszczowe, insulina i jej prekursor proinsulina. Czynniki te zwiększającymi aktywność PAI-1 są także hiperinsulinemia i hipertriójlicydemia [49,53,63]. PAI-1 może mieć wpływ na rozwój insulinoporności związanej z otyłością, a przewlekle podwyższone stężenie PAI-1 sprzyja procesowi prozakrzepowemu i progresji miażdżycy [49,53]. Innym modulatorem stanu prozakrzepowego w zespole metabolicznym

jest czynnik tkankowy (TF). Badania kliniczne wykazały jego podwyższone stężenie u osób otyłych i chorych na cukrzycę. Ekspresja czynnika tkankowego występuje w adipocytach, komórkach przydanki otaczającej naczynia krwionośne i innych komórkach zrębu naczyniowego. Doświadczenia z udziałem zwierząt laboratoryjnych wykazały, że biosynteza TF wzrasta w znacznym stopniu pod wpływem TNF- α , insuliny i TGF- β [63]. Nasiloną biosyntezą TNF- α w tkance tłuszczowej osób otyłych nie tylko przyczynia się do powstania insulinoporności [52], ale także indukuje stan zapalny, stanowiący podłoże rozwoju miażdżycy [84]. Wykazano, że TNF- α jest główną cytokiną wywołującą dysfunkcję śródbłonka. Mechanizm, poprzez który TNF- α upośledza funkcję śródbłonka to aktywacja NF- κ B, który wiążąc się z sekwencją promotorową w obrębie genów kodujących m.in. cząsteczki adhezji komórkowej VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, selektynę E w komórkach śródbłonka i w komórkach mięśni gładkich naczyń stymuluje ich ekspresję [69]. Nasiloną biosyntezą TNF- α w zespole metabolicznym obniża biosyntezę eNOS, prawdopodobnie zmniejszając stabilność mRNA dla tego enzymu. Zjawisko to potęguje istniejąca insulinoporność [10,117]. Wykazano również, że TNF- α w zespole metabolicznym zakłóca homeostazę i niszczy integralność śródbłonka indukując apoptozę komórek endotelium. Procesowi temu przeciwdziała insulina [41]. W procesach zapalnych temu przeciwdziałają z nadmiernym zgromadzeniem tkanki tłuszczowej rozważa się także udział interleukiny 6 (IL-6). IL-6 jest syntetyzowana w tkance tłuszczowej głównie przez fibroblasty i komórki zrębu naczyniowego. Adipocyty odpowiadają jedynie za 10% całkowitej ilości IL-6 powstającej w obrębie tej tkanki. Wykazano, że TNF- α aż 60-krotnie zwiększa biosyntezę IL-6 w adipocytach i innych komórkach tkanki tłuszczowej [31]. Interleukina 6 jest silnym mediatorem stanu zapalnego. Oprócz wielu działań metabolicznych IL-6, które w części pokrywają się z działaniem TNF- α , IL-6 zwiększa także adhezję monocytów do komórek śródbłonka, odgrywając tym samym główną rolę w patogenezie miażdżycy [116]. Nasiloną ekspresją TGF- β w tkance tłuszczowej ma szerokie implikacje w patofizjologii otyłości i powikłań z nią związanych. Wykazano, że TGF- β nasila proliferację adipocytów przez zmniejszanie ekspresji genów zaangażowanych w proces różnicowania się preadipocytów w adipocyty. TGF- β przyczynia się tym samym do wzrostu liczby komórek tłuszczowych związanych z fenotypem otyłości. Stwierdzono, że TGF- β 1 stymuluje uwalnianie PAI-1 w adipocytach i w wielu innych typach komórek, hamuje także sekrecję leptyny z tkanki tłuszczowej u ludzi [31,75].

Ważną z punktu widzenia procesów zapalnych w zespole metabolicznym adipokiną jest rezystyna. Badania wykazały, że stężenia rezystyny koreluje ze stężeniami markerów procesu zapalnego mającego znaczenie w patogenezie miażdżycy [6]. Za udziałem rezystyny w procesie zapalnym przemawia to, że w przeciwieństwie do leptyny czy adiponektyny, rezystyna, podobnie jak TNF- α , IL-6, MCP-1 czy PAI-1 ulega ekspresji w zaktzywowanych makrofagach związanych z tkanką tłuszczową [98]. Rezystyna wpływa także niekorzystnie na czynność śródbłonka naczyń nasilając biosyntezę endoteliny 1 i cząsteczek adhezyjnych odgrywających istotną rolę w inicjacji procesu miażdżycowego [110]. Istotne miejsce w rozważaniach nad udziałem cytokin w powstawaniu stanu zapalnego ma leptyna. Analizując

związek między stanem zapalnym a podwyższonym stężeniem leptyny w osoczu krwi stwierdzono, że leptyna bezpośrednio wpływa na makrofagi zwiększając uwalnianie czynnika stymulującego kolonizację monocytów (**monocyte colony-stimulating factor – M-CSF**) [61]. Ponadto udowodniono, że leptyna działając za pośrednictwem swoich receptorów zwiększa agregację płytek krwi i zakrzepowość wewnątrzaoortalną [55]. Badania wykazały także, że leptyna indukuje powstawanie reaktywnych form tlenu w mitochondriach, co zwiększa ekspresję MCP-1 w komórkach śródbłonka *in vitro*. Zjawisko to ulega nasileniu przy istniejącej insulinooporności i hiperlipidemii. Współistnienie hiperleptynemii i dużego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych u osób otyłych przyczyniające się do nadmiernego powstawania ROS w komórkach endotelium zwiększa ryzyko chorób układu krążenia o podłożu miażdżycowym [118]. Interesujące badania przeprowadzili Singhal i wsp. [94], którzy oceniając zdolność naczyń do relaksacji wykazali, że duże stężenia leptyny pozwalają prognozować wystąpienie powikłań naczyniowych niezależnie od pozostałych zaburzeń metabolicznych obserwowanych w przebiegu otyłości. Autorzy uważają, że stężenie leptyny jest lepszym parametrem rokowniczym chorób naczyniowych niż tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak stężenie białka CRP czy insuliny. Wykazano, że ekspresja i wydzielanie leptyny przez adipocyty są stymulowane przez IL-6 i hamowane przez TNF- α . Zależności te wskazują na istnienie interakcji między poszczególnymi adipokinami i podkreślają ich wpływ na aktywność wydzielniczą tkanki tłuszczowej [2,58]. Jednym z proponowanych ogniw łączących stan zapalny z otyłością jest białko chemotaksji monocytów MCP-1. Ekspresja MCP-1 występuje przede wszystkim w makrofagach i komórkach śródbłonka. Wykazano także, że pewna ilość tej chemokiny prozapalnej powstaje w adipocytach, a jej stężenie zarówno w osoczu krwi, jak i w tkance tłuszczowej może korelować ze stopniem otyłości [16]. Sugeruje się, że infiltracja tkanki tłuszczowej przez makrofagi, w której pośredniczy MCP-1 przyczynia się do dalszych procesów patogenetycznych obserwowanych w otyłości i insulinooporności. Zaktywowane makrofagi są źródłem cząsteczek pozapalnych, m.in. TNF- α , IL-6. Istnieją dowody potwierdzające endokrynną rolę MCP-1 pochodzącego z tkanki tłuszczowej w inicjacji procesu aterosklerozy, u podłoża którego leży stan zapalny [52]. Aby uznać MCP-1 za istotny marker toczącego się stanu zapalnego związanego z zespołem metabolicznym potrzebne są dalsze badania. Zgodnie z teorią, że otyłość jest chorobą zapalną, przyjmuje się, że adipocyty inicjują proces zapalny, natomiast makrofagi nasilają jego przebieg. Infiltracja komórek zapalnych do tkanki tłuszczowej wywołuje zmiany metabolizmu lipidów w adipocytach i biosyntezy cytokin prozapalnych w tkance tłuszczowej [87].

Wyniki najnowszych badań wskazują, że adiponektyna przeciwnie do omówionych wyżej adipokin skutecznie przeciwdziała zmianom aterogennym w naczyniach krwionośnych, u podłoża których leży stan zapalny [14]. Jak wiadomo, stężenie adiponektyny obniża się wraz z rozwojem otyłości i jej powikłań [5,86,119], skutkiem tego chorzy z zespołem metabolicznym pozbawieni są naczynioprotekcyjnego działania adiponektyny [57]. Przeciwwapalne działanie adiponektyny w ścianie naczyń obejmuje kilka procesów. Wykazano, że adiponektyna w stężeniach fizjologicznych (5–25 $\mu\text{g/mL}$), w sposób zależny od dawki, hamuje indu-

kowaną przez TNF- α ekspresję śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych VCAM-1, ICAM-1 i E-selektyny oraz adhezję monocytów w ludzkich komórkach śródbłonka *in vitro* [69]. Adiponektyna jako modulator śródbłonkowej odpowiedzi zapalnej hamuje aktywację NF- κB zależnie od cyklicznego adenosynomonofosforanu (**cyelic adenosine monophosphate – cAMP**) [71]. Wiadomo powszechnie, że szlak NF- κB odgrywa rolę w regulacji reakcji zapalnych [104]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano także, że adiponektyna hamuje przekształcanie makrofagów w komórki piankowe obniżając akumulację lipidów w tych komórkach. Dokładna analiza takiego działania adiponektyny wykazała obniżenie przez adiponektynę ekspresji genu receptora zmiatającego klasy A makrofagów (**macrophage scavenger receptor – MSR**) na poziomie transkrypcji [70]. Udowodniono również eksperymentalnie, że adiponektyna reguluje procesy hematopoezy hamując proliferację prekursorów mielomonocytów, prawdopodobnie w procesie indukcji apoptozy. Ponadto zaobserwowano, że dojrzałe makrofagi poddane działaniu adiponektyny wykazują osłabioną aktywność fagocytarną, która była przywrócona po ekspozycji tych komórek na przeciwciała przeciwko receptorom czynnika dopełniacza C1q [121]. Nie jest więc wykluczone, że adiponektyna dzięki podobieństwu strukturalnemu do czynnika dopełniacza C1q działa za pośrednictwem jego receptorów [89]. Zanotowano także zależne od adiponektyny hamowanie sekrecji TNF- α przez makrofagi [121]. Wyniki najnowszych badań dowodzą, że istnieje ujemna korelacja między stężeniem białka CRP a stężeniem adiponektyny w osoczu krwi, co prawdopodobnie wynika z tego, że ekspresja mRNA białka CRP jest odwrotnie proporcjonalna do poziomu mRNA adiponektyny w tkance tłuszczowej [72]. Przedstawione skutki działania adiponektyny potwierdzają jej niekwestionowaną rolę w modulacji procesów zapalnych w przebiegu otyłości i insulinooporności.

W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na związek między otyłością, stanem zapalnym a patogenezą insulinooporności i miażdżycy [12,90]. Prowadzonych jest wiele badań w tym kierunku. Ich rezultatem jest identyfikacja receptorowego białka o nazwie tanis, które może stanowić potencjalny czynnik łączący cukrzycę, stan zapalny i choroby sercowo-naczyniowe. Wykazano eksperymentalnie, że ekspresja białka tanis w hepatocytach jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia glukozy i insuliny w osoczu krwi i dodatkowo koreluje ze stężeniem trójglicerydów. Zaobserwowano także, że w interakcję z białkiem tanis wchodzi amyloid osoczowy A – SAA (**serum amyloid A – SAA**) [113]. SAA, podobnie jak CRP, jest białkiem ostrej fazy, związanym z ogólnoustrojowym stanem zapalnym i procesem miażdżycowym, stanowi czynnik predykcyjny choroby wieńcowej i jej objawów klinicznych [48]. Stężenie SAA koreluje znacząco z insulinoopornością i otyłością u pacjentów z cukrzycą typu 2 [59]. W związku z tym uważa się, że białko tanis i SAA stanowią jeden z ogniw łączących kompleks zaburzeń: cukrzycę typu 2, stan zapalny i choroby sercowo-naczyniowe [113]. Dokładne poznanie roli białka tanis przyczyni się do wyjaśnienia przyczyn powikłań zespołu metabolicznego, u podłoża których leży stan zapalny.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule podjęto próbę opisanie komórkowych i molekularnych mechanizmów, za pomocą których

nadmierna ilość tkanki tłuszczowej w organizmie przyczynia się do wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Obecny stan wiedzy na temat przyczyn rozwoju zespołu metabolicznego jest wynikiem połączenia wysiłków w dwóch obszarach poszukiwań. Część badaczy uważa, że zespół metaboliczny rozwija się na skutek powikłań otyłości. Wyniki wielu badań epidemiologicznych i klinicznych wskazują na ścisłe powiązania między otyłością wisceralną a pozostałymi elementami zespołu metabolicznego. Zdaniem innych badaczy, czynnikiem prowadzącym do wystąpienia zespołu metabolicznego jest insulinooporność, która stanowi zagrożenie cukrzycą typu 2. Odkrycia dokonane w ciągu ostatnich lat pozwalają twierdzić, że otyłość przyczynia się nie tylko do wystąpienia insulinooporności i cukrzycy, ale także do rozwoju dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Mimo że od wielu lat trwają badania, które mają na celu poznanie mechanizmów patogenetycznych leżących u podstaw zespołu metabolicznego, nie udało się jednoznacznie określić zależności pomiędzy poszczególnymi elementami tego zespołu chorobowego. Zwiększająca się rola adipokiny w patogenezie zespołu metabolicznego stanowi nową płaszczyznę do podjęcia poszukiwań związku pomiędzy kluczowym

elementem zespołu metabolicznego – otyłością wisceralną a pozostałymi zaburzeniami, które mu towarzyszą. Adipokiny syntetyzowane w nadmiarze przez tkankę tłuszczową działają wielokierunkowo na różnorodne procesy komórkowe, prowadząc do złożonego układu zaburzeń charakterystycznych dla zespołu metabolicznego. Skojarzenie insulinooporności, aterosogennej dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, stanu prozapalnego i prozakrzepowego istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w przebiegu zespołu metabolicznego. Wymienione stany wpływają niekorzystnie na ścianę naczyniową, modyfikując czynność śródbłonna i przyczyniając się do wczesnego i bardziej nasilonego rozwoju miażdżycy.

Wzrost zainteresowania zespołem metabolicznym wynika nie tylko ze świadomości zagrożeń zdrowotnych, jakie niesie ze sobą otyłość, ale także jest wynikiem znacznego postępu w badaniach nad jego patogenезą. Dokładne poznanie czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych prowadzących do rozwoju zespołu metabolicznego przyczyni się do opracowania wytycznych postępowania prewencyjnego oraz skutecznych metod terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abate N., Chandalia M., Snell P.G., Grundy S.M.: Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2750–2755
- [2] Abdel-Hafez M., Yan H., Kermouni A., Lau D.C.: Adipose tissue-derived cytokines modulate preadipocyte differentiation and leptin production. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 26: S66
- [3] Adamczak M., Wiecek A., Funakashi T., Chudek J., Kokot F., Matsuzawa Y.: Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2003; 16: 72–75
- [4] Alberti G., Zimmet P.Z., Shaw J., Grundy S.M.: International Diabetes Federation 2006: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (05.09.2008)
- [5] Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Maraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 257: 79–83
- [6] Banerjee R.R., Lazar M.A.: Resistin: molecular history and prognosis. *J. Mol. Med.*, 2003; 81: 218–226
- [7] Barter P.: The realities of dyslipidaemia in metabolic syndrome and diabetes. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*, 2005; 5(Suppl.1): S7–S11
- [8] Baxter J.D., Young W.F.Jr, Webb P.: Cardiovascular endocrinology: introduction. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 253–260
- [9] Berger J.P., Akiyama T.E., Meinke P.T.: PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2005; 26: 244–251
- [10] Bhagat K., Vallance P.: Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins *in vivo*. *Circulation*, 1997; 96: 3042–3047
- [11] Brown C.D., Higgins M., Donato K.A., Rohde F.C., Garrison R., Obarzanek E., Horan M.: Body mass index and prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obesity Res.*, 2000; 8: 605–619
- [12] Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L., Kodama K., Retzlaff B.M., Brunzell J.D., Shofer J.B., Fish B.E., Knopp R.H., Kahn S.E.: Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2004; 53: 2087–2094
- [13] Ceriello A., Motz E.: Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 816–823
- [14] Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R.: Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, 2003; 26: 2442–2450
- [15] Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr, Roccella E.J., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*, 2003; 289: 2560–2572
- [16] Christiansen T., Richelsen B., Bruun J.M.: Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2005; 29: 146–150
- [17] Civitarese A.E., Jenkinson C.P., Richardson D., Bajaj M., Cusi K., Kashyap S., Berria R., Belfort R., DeFronzo R.A., Mandarino L.J., Ravussin E.: Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2004; 47: 816–820
- [18] Cooke J.P., Oka R.K.: Does leptin cause vascular disease? *Circulation*, 2002; 106: 1904–1905
- [19] Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A.: Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*, 2003; 108: 1527–1532
- [20] Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I.: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, 2003; 107: 398–404
- [21] Duez H., Lamarche B., Uffelman K.D., Valero R., Cohn J.S., Lewis G.F.: Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1357–1363
- [22] Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005; 365: 1415–1428
- [23] Engeli S., Negrel R., Shrama A.M.: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000; 35: 1270–1277
- [24] Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., Giugliano D.: Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 2003; 289: 1799–1804
- [25] Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M.: Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*, 2003; 51: 1–8

- [26] Fernandez-Real J.M., Ricart W.: Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Rev.*, 2003; 24: 278–301
- [27] Ferré P.: The biology of peroxisome proliferator-activated receptors. Relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*, 2004; 53(Suppl.1): S43–S50
- [28] Ferroni P., Basili S., Falco A., Davi G.: Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2004; 6: 424–431
- [29] Festa A., D'Agostino R. Jr, Tracy R.P., Haffner S.M.: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 2002; 51: 1131–1137
- [30] Freeman D.J., Norrie J., Caslake M.J., Gaw A., Ford I., Lowe G.D., O'Reilly D.S., Packard C.J., Sattar N.: West of Scotland Coronary Prevention Study: C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*, 2002; 51: 1596–1600
- [31] Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Muruzábal J., Burrell M.A.: The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: E827–E847
- [32] Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I.: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 1752–1761
- [33] Gale E.A.: The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 2005; 48: 1679–1683
- [34] Ginsberg H.N.: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 383–392
- [35] Giugliano D., Ceriello A., Esposito K.: The effects of diet on inflammation. Emphasis on the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 677–685
- [36] Goldstein B.J., Scalia R.: Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2563–2568
- [37] Grundy S.M., Brewer B., Cleeman J.I., Smith S.C., Lenfant C.: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004; 109: 433–438
- [38] Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Spertus J.A., Costa F.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005; 112: 2735–2752
- [39] Halleux C.M., Takahashi M., Delporte M.L., Detry R., Funahashi T., Matsuzawa Y., Brichard S.M.: Secretion of adiponectin and regulation of apP1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 288: 1102–1107
- [40] Hara K., Boutin P., Mori Y., Tobe K., Dina C., Yasuda K., Yasuda K., Yamauchi T., Otabe S., Okada T., Eto K., Kadowaki H., Hagura R., Akanuma Y., Yazaki Y., Nagai R., Taniyama M., Matsubara K., Yoda M., Nakano Y., Kimura S., Tomita M., Kimura S., Ito C., Froguel P., Kadowaki T.: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 Diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 2002; 51: 536–540
- [41] Hermann C., Assmus B., Urbich C., Zeiher A.M., Dimmeler S.: Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: a potent survival signaling cascade for endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 402–409
- [42] Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Görgün C.Z., Uysal K.T., Maeda K., Karin M., Hotamisligil G.S.: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002; 420: 333–336
- [43] Hotamisligil G.S.: Inflammatory pathways and insulin action. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27(Suppl.3): S53–S55
- [44] Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259: 87–91
- [45] Hundal R.S., Petersen K.F., Mayerson A.B., Randhawa P.S., Inzucchi S., Shoelson S.E., Shulman G.I.: Mechanisms by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 1321–1326
- [46] Inoguchi T., Li P., Umeda F., Yu H.Y., Kakimoto M., Imamura M., Aoki T., Etoh T., Hashimoto T., Naruse M., Sano H., Utsumi H., Nawata H.: High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000; 49: 1939–1945
- [47] Janke J., Engeli S., Gorzelnik K., Luft F.C., Sharma A.M.: Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes. Res.*, 2002; 10: 1–5
- [48] Johnson B.D., Kip K.E., Marroquin O.C., Ridker P.M., Kelsey S.F., Shaw L.J., Pepine C.J., Sharaf B., Bairey Merz C.N., Sopko G., Olson M.B., Reis S.E.: Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*, 2004; 109: 726–732
- [49] Juhán-Vague I., Alessi M.C., Mavri A., Morange P.E.: Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J. Thromb. Haemost.*, 2003; 1: 1575–1579
- [50] Kahn B.B., Flier J.S.: Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 473–481
- [51] Kelley D.E., Thaete F.L., Troost F., Huwe T., Goodpaster B.H.: Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000; 278: E941–E948
- [52] Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2548–2556
- [53] Kohler H.P., Grant P.J.: Plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1792–1801
- [54] Kondo H., Shimomura I., Matsukawa Y., Kumada M., Takahashi M., Matsuda M., Ouchi N., Kihara S., Kawamoto T., Sumitsuji S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. A candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002; 51: 2325–2328
- [55] Konstantinides S., Schäfer K., Koschnick S., Loskutoff D.J.: Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1533–1540
- [56] Kopp H.P., Kopp C.W., Festa A., Krzyzanowska K., Kriwanek S., Minar E., Roka R., Schernthaner G.: Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 1042–1047
- [57] Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S., Kawamoto T., Matsumoto S., Ouchi N., Arita Y., Okamoto Y., Shimomura S., Hiraoka H., Nakamura T., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Association of hypoalbuminemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 85–89
- [58] Lau D., Yan H., Abdel-Hafez M., Kermouni A.: Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002; 26: S111
- [59] Leinonen E., Hurt-Camejo E., Wiklund O., Hultén L.M., Hiukka A., Taskinen M.R.: Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2003; 166: 387–394
- [60] Lemieux I., Pascot A., Couillard C., Lamarche B., Tchernof A., Alméras N., Bergeron J., Gaudet D., Tremblay G., Prud'homme D., Nadeau A., Després J.P.: Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small dense LDL) in men? *Circulation*, 2000; 102: 179–184
- [61] Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A.: Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr. Rev.*, 2002; 23: 201–229
- [62] Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z., Karp C.L., Brengman M.L., Wang D.J., Klein A.S., Bulkley G.B., Bao C., Noble P.W., Lane M.D., Diehl A.M.: Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.*, 1998; 12: 57–65
- [63] Loskutoff D.J., Samad F.: The adipocyte and hemostatic balance in obesity. *Studies of PAI-1. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998; 18: 1–6
- [64] Marfella R., Quagliaro L., Nappo F., Ceriello A., Giugliano D.: Acute hyperglycemia induces oxidative stress in healthy subjects. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 635–636
- [65] McTernan P.G., McTernan C.L., Chetty R., Jenner K., Fisher F.M., Lauer M.N., Crocker J., Barnett A.H., Kumar S.: Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 2407–2710

- [66] Montagnani M., Golovchenko I., Kim I., Koh G.Y., Goalstone M.L., Mundhekar A.N., Johansen M., Kucik D.F., Quon M.J., Draznin B.: Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 1794–1799
- [67] National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002: Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106: 3143–3421
- [68] Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R.: Effect of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1996; 45: 881–885
- [69] Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Maeda K., Kuriyama H., Okamoto Y., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999; 100: 2473–2476
- [70] Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Nishida M., Matsuyama A., Okamoto Y., Ishigami M., Kuriyama H., Kishida K., Nishizawa H., Hotta K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppress lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001; 103: 1057–1063
- [71] Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Okamoto Y., Maeda K., Kuriyama H., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000; 102: 1296–1301
- [72] Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Nishida M., Kumada M., Okamoto Y., Ohashi K., Nagaretani H., Kishida K., Nishizawa H., Maeda N., Kobayashi H., Hiraoka H., Matsuzawa Y.: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 2003; 107: 671–674
- [73] Ouchi N., Ohishi M., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Nagaretani H., Kumada M., Ohashi K., Okamoto Y., Nishizawa H., Kishida K., Maeda N., Nagasawa A., Kobayashi H., Hiraoka H., Komai N., Kaibe M., Rakugi H., Ogihara T., Matsuzawa Y.: Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*, 2003; 42: 231–234
- [74] Palaniappan I., Carnethon M.R., Wang Y., Hanley A.J.G., Fortmann S.P., Haffner S.M., Wagenknecht L.: Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: The Insulin Resistance Study. *Diabetes Care*, 2004; 27: 788–793
- [75] Perry C., Sattar N., Petrie J.: Adipose tissue: passive sump or active pump? *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2001; 1: 110–114
- [76] Pizzutti A., Argiolas A., Di Paola R., Baratta R., Rauseo A., Bozzali M., Vigneri R., Dallapiccola B., Trischitta V., Frittitta L.: An AGT repeat in the 3'-untranslated region of the human resistin gene is associated with a decreased risk of insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 4403–4406
- [77] Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X., Eckel R.H.: Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation*, 2006; 113: 898–918
- [78] Poirier P., Lemieux I., Mauriège P., Dewailly E., Blanchet C., Bergeron J., Després J.P.: Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin. The Quebec Health Survey. *Hypertension*, 2005; 45: 363–367
- [79] Poutout V., Hagman D., Stein R., Artner I., Robertson R.P., Harmon J.S.: Regulation of the insulin gene by glucose and fatty acids. *J. Nutr.*, 2006; 136: 873–876
- [80] Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R., Ruzicka K., Bieglmayer C., Endler G., Muellner C., Speiser W., Wagner O.: Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells *in vitro*. *Circ. Res.*, 2002; 90: 711–718
- [81] Reaven G.: The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2004; 33: 283–303
- [82] Ridker P.M.: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003; 107: 363–369
- [83] Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N.: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003; 107: 391–397
- [84] Ross R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 115–126
- [85] Ruan H., Lodish H.F.: Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effect of tumour necrosis factor α . *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003; 14: 447–455
- [86] Ryo M., Nakamura T., Kihara S., Kumada M., Shibazaki S., Takahashi M., Nagai M., Matsuzawa Y., Funahashi T.: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.*, 2004; 68: 975–981
- [87] Savage D.B., Petersen K.F., Shulman G.I.: Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*, 2005; 45: 828–833
- [88] Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L., Jebb S.A., Agostini M., Gurnell M., Williams R.L., Umpleby A.M., Thomas E.L., Bell J.D., Dixon A.K., Dunne F., Boiani R., Cinti S., Vidal-Puig A., Karpe F., Chatterjee V.K., O'Rahilly S.: Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Diabetes*, 2003; 52: 910–917
- [89] Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 26764–26749
- [90] Semenkovich C.F.: Insulin resistance and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1813–1822
- [91] 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
- [92] Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B.: Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1793–1801
- [93] Shoelson S.E., Lee J., Yuan M.: Inflammation and the IKK β /I κ B/NF- κ B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int. J. Obes.*, 2003; 27 (suppl. 3): S49–S52
- [94] Singhal A., Farooqi I.S., Cole T.J., O'Rahilly S., Fewtrell M., Kattenhorn M., Lucas A., Deanfield J.: The influence of leptin on arterial distensibility. A novel link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation*, 2002; 106: 1919–1924
- [95] Snyder E.E., Walts B., Pérusse L., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J., Rankinen T., Bouchard C.: The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes. Res.*, 2004; 12: 369–439
- [96] Stein C.M., Song Y., Elston R.C., Jun G., Tiwari H.K., Iyengar S.K.: Structural equation model-based genome scan for the metabolic syndrome. *BMC Genet.*, 2003; 4(Suppl.1): S99
- [97] Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Cronin J., Johnson A., Bayazeed B., Baron A.D.: Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 1230–1239
- [98] Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001; 409: 307–312
- [99] Sutherland J., McKinley B., Eckel R.H.: The metabolic syndrome and inflammation. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2004; 2: 82–104
- [100] Suzuki L.A., Poot M., Gerrity R.G., Bornfeldt K.E.: Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis. Lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes*, 2001; 50: 851–860
- [101] Szapary P.O., Rader D.J.: The triglyceride-high-density lipoprotein axis: an important target of therapy? *Am. Heart J.*, 2004; 148: 211–221
- [102] Tang W., Miller M.B., Rich S.S., North K.E., Pankow J.S., Borecki I.B., Myers R.H., Hopkins P.N., Leppert M., Arnett D.K.: Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes*, 2003; 52: 2840–2847
- [103] Tchernof A., Nolan A., Sites C.K., Ades P.A., Poehlman E.T.: Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*, 2002; 105: 564–569
- [104] Tham D.M., Martin-McNulty B., Wang Y.X., Wilson D.W., Vergona R., Sullivan M.E., Dole W., Rutledge J.C.: Angiotensin II is associated with activation of NF- κ B-mediated genes and downregulation of PPARs. *Physiol. Genomics*, 2002; 11: 21–30
- [105] Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, 2004; 92: 347–355

- [106] Tsuchida A., Yamauchi T., Ito Y., Hada Y., Maki T., Takekawa S., Kamon J., Kobayashi M., Suzuki R., Hara K., Kubota N., Terauchi Y., Froguel P., Nakae J., Kasuga M., Accili D., Tobe K., Ueki K., Nagai R., Kadowaki T.: Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 30817–30822
- [107] Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S.: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 1997; 389: 610–614
- [108] Vasseur F., Helbecq N., Dina C., Lobbens S., Delannoy V., Gaget S., Boutin P., Vaxillaire M., Leprêtre F., Dupont S., Hara K., Clément K., Bihain B., Kadowaki T., Froguel P.: Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11: 2607–2614
- [109] Verma S., Li S.H., Badiwala M.V., Weisel R.D., Fedak P.W., Li R.K., Dhillon B., Mickle D.A.: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 2002; 105: 1890–1896
- [110] Verma S., Li S.H., Wang C.H., Fedak P.W., Li R.K., Weisel R.D., Mickle D.A.: Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003; 108: 736–740
- [111] Verma S., Wang C.H., Li S.H., Dumont A.S., Fedak P.W., Badiwala M.V., Dhillon B., Weisel R.D., Li R.K., Mickle D.A., Stewart D.J.: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002; 106: 913–919
- [112] Verma S., Wang C.H., Weisel R.D., Badiwala M.V., Li S.H., Fedak P.W., Li R.K., Mickle D.A.: Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2003; 35: 417–419
- [113] Walder K., Kantham L., McMillan J.S., Trevaskis J., Kerr L., de Silva A., Sunderland T., Godde N., Gao Y., Bishara N., Windmill., Tenne-Brown J., Augert G., Zimmet P.Z., Collier G.R.: Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes*, 2002; 51: 1859–1866
- [114] Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D., Fedak P.W., Dumont A.S., Szmikko P., Li R.K., Mickle D.A., Verma S.: C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 2003; 107: 1783–1790
- [115] Wang H., Chu W.S., Hemphill C., Elbein S.C.: Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 2520–2524
- [116] Wassmann S., Stumpf M., Strehlow K., Schmidt A., Schieffer B., Böhm M., Nickenig G.: Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ. Res.*, 2004; 94: 534–541
- [117] Winkler G., Lakatos P., Salamon F., Nagy Z., Speer G., Kovács M., Harnos G., Dworak O., Cseh K.: Elevated serum TNF- α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet. Med.*, 1999; 16: 207–211
- [118] Yamagishi S., Edelstein D., Du X., Kaneda Y., Guzmán M., Brownlee M.: Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 25096–25100
- [119] Yamamoto Y., Hirose H., Saito I., Nishikai K., Saruta T.: Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 89: 87–90
- [120] Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T.: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.*, 2001; 7: 941–946
- [121] Yokota T., Oritani K., Takahashi I., Ishikawa J., Matsuyama A., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Tenner A.J., Tomiyama Y., Matsuzawa Y.: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000; 96: 1723–1732
- [122] Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J., Hansen L., Li Z-W., Karin M., Shoelson S.E.: Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK β . *Science*, 2001; 293: 1673–1677
- [123] Zimmet P., Boyko E.J., Collier G.R., de Courten M.: Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance and other players. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999; 892: 25–44