

Zmiany strukturalno-czynnościowe naczyń tętniczych spowodowane otyłością

Structural and functional changes of arteries caused by obesity

Justyna Domienik-Karłowicz¹, Barbara Lichodziejewska¹, Wojciech Lisik², Zbigniew Wierzbicki², Piotr Pruszczyk¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii IS Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
²Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Otyłość jest chorobą przewlekłą, o udowodnionym negatywnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy, powodującą wzrost częstości występowania powikłań w wyniku incydentów kardiologicznych. Celem artykułu jest omówienie znaczenia zmian budowy i czynności tętnic spowodowanych otyłością. Mechanizmami, które w największym stopniu wpływają na zwiększenie sztywności naczyń w otyłości, są insulinooporność oraz przewlekły stan zapalny. Komórki tłuszczowej to źródło podwyższonego stężenia cytokin zapalnych, chemokin i czynników hormonalnych, do których należą między innymi: leptyna, adiponektyna, rezystyna, związana z lipoproteinami fosfolipaza A₂ oraz białka ostrej fazy. W artykule omówiono przede wszystkim zmiany elastyczności i sztywności naczyń tętniczych, zmiany średnicy naczyń i ścieńczenie ich ścian wraz z przyrostem masy ciała oraz zmiany wsteczne po zmniejszeniu masy ciała. Na podstawie dokonanego przeglądu badań wydaje się, że przyczyny i mechanizmy powodujące zmiany sztywności i elastyczności naczyń wymagają dalszych badań.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 80–84

Słowa kluczowe: otyłość, sztywność naczyń, insulinooporność, stan zapalny, powikłania sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease, with a proven negative influence on the cardiovascular system, which causes the increase in the occurrence of complications as a result of cardiological incidents. The aim of the article is to discuss the significance of the changes in the construction and function of arteries caused by obesity. The mechanisms which to the greatest extent influence the increase of arterial stiffness in obesity are insulin resistance and chronic inflammation. Adipocytes are the source of heightened level of inflammatory cytokines, chemokines, hormones to which belong e.g.: leptin, adiponectin, resistin, Lp-PLA₂, acute-phase proteins. In the article we focus on, first and foremost, the changes in elasticity and stiffness of arteries, changes in vascular diameters and thinning of their walls together with the increase of body mass, as well reverse changes after body mass reduction. On the basis of conducted research review it seems that the causes and mechanisms causing changes in the stiffness and elasticity of vessels require further studies.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 80–84

Key words: obesity, arterial stiffness, insulin resistance, inflammatory state, cardiovascular complications

Adres do korespondencji:

lek. Justyna Domienik-Karłowicz
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii IS WUM
ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa
tel.: 22 502 11 44
e-mail: jdomienik@tlen.pl

WPROWADZENIE

Otyłość jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się nagromadzeniem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Powszechnie przyjęte kryterium rozpoznania otyłości to zawartość tkanki tłuszczowej przekraczająca 30% masy ciała u mężczyzn oraz 20% u kobiet. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano istotny wpływ otyłości na zwiększoną częstość incydentów sercowo-naczyniowych oraz wzrost ryzyka wystąpienia powikłań w wyniku zdarzeń kardiologicznych. Metaanaliza 15 prospektywnych badań obejmujących 258 114 pacjentów, dokonana na łamach *European Heart Journal* w 2007 roku, dowiodła, że zwiększenie obwodu talii o 1 cm powoduje 2-procentowy wzrost ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w przyszłości, a wzrost wskaźnika talia-biodro (WHR, *waist-to-hip ratio*) o 0,01 wiąże się z 5-procentowym zwiększeniem tego ryzyka [1]. Celem artykułu jest omówienie znaczenia zmian budowy i czynności tętnic spowodowanych otyłością.

Funkcją tętnic w organizmie ludzkim jest doprowadzenie krwi z serca do narządów i do tkanek obwodowych oraz amortyzacja pulsacyjnego wyrzucania krwi z komór, czyli zamiana przepływu pulsacyjnego w ciągły. Wydajność naczyń tętniczych jako „amortyzatorów” zależy głównie od rozciągliwości i podatności ściany tętniczej. Utrata tej podatności i elastyczności wiąże się z większą sztywnością ściany tętniczej. Zmniejszenie podatności aorty wstępującej, obok czynności skurczowej lewej komory, jest elementem określającym szczytowo-skurczowe ciśnienie tętnicze; natomiast rozciągliwość ścian wszystkich dużych tętnic, wraz z oporem obwodowym i właściwościami lepkosprężystymi ścian tętnic, determinuje najniższe ciśnienie rozkurczowe. Właściwości lepkosprężyste ścian tętnic warunkują prędkość fali tętna oraz moment jej odbicia [2, 3].

Zwiększenie sztywności ścian naczyń zwiększa prędkość fali tętna oraz może powodować wcześniejszy powrót fali odbitej. W efekcie prowadzi to do zwiększenia skurczowego ciśnienia tętniczego. Sztywne tętnice nie rozszerzają się efektywnie podczas skurczu. Utrata elastyczności i zaburzenia mechanizmu amortyzującego powodują zatem niekorzystne efekty hemodynamiczne — wzrost ciśnienia skurczowego oraz względne obniżenie ciśnienia rozkurczowego, z następowym wzrostem ciśnienia tętna i zwiększeniem obciążenia następczego serca [3–5]. Ponadto zwiększenie sztywności dużych naczyń jest uznanym predyktorem incydentów sercowo-naczyniowych [2], które mogą prowadzić do przerostu lewej komory serca.

Do uznanych czynników ryzyka zwiększenia sztywności naczyń należą: wiek, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, cukrzyca, otyłość i palenie tytoniu.

Uważa się, że mechanizmami, które w największym stopniu wpływają na zwiększenie sztywności naczyń w otyłości, są insulinooporność oraz przewlekły stan zapalny.

INSULINOOPORNOŚĆ

Insulina wykazuje silne działanie wazodylatacyjne poprzez dodatni wpływ na syntezę i uwalnianie z komórek śródbłonna cząsteczek tlenku azotu (ang. *endothelium-derived nitric oxide release*). Tlenek azotu wytwarzany w śródbłonku działa wazodylatacyjnie, antyaterogennie, hamuje proliferację miocytów ściany naczyniowej, aktywację i adhezję płytek krwi oraz adhezję i migrację leukocytów [6]. Często współwystępująca z otyłością insulinooporność ogranicza opisywany wyżej wpływ insuliny na ścianę naczyń, czyli wytwarzanie tlenku azotu, uniemożliwiając tym samym rozszerzenie naczyń w odpowiedzi na aktywację układu adrenergicznego i powodując zwiększenie sztywności naczyń. Ponadto insulinooporność wpływa na stan naczyń poprzez hiperglikemię i hiperinsulinemię. Nawet niewielka hiperglikemia oddziałuje negatywnie na naczynia, przede wszystkim poprzez aktywację nieenzymatycznego przyłączenia węglowodanów do białek o dużej zawartości wolnych grup aminowych, czyli poprzez glikację białek, na przykład: kolagenu, hemoglobiny, białek macierzy. Glikacja tych białek doprowadza do wytworzenia wiązań krzyżowych między nimi i w konsekwencji — do zwiększenia sztywności ściany naczyniowej [7]. Stakos i wsp. [8] dowiedli, że wyższe wartości hemoglobiny glikowanej są istotnym predyktorem wyższych wartości prędkości fali tętna (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,79, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] [1,09–2,93]; $p = 0,022$). Natomiast hiperinsulinemia wpływa negatywnie na ścianę naczyń, między innymi poprzez aktywację współczulnego układu nerwowego, stymulację proliferacji miocytów ściany naczyniowej oraz zwiększenie resorpcji zwrotnej sodu w efekcie skurczu tętnic nerkowych po stymulacji adrenergicznej [9].

STAN ZAPALNY

Uważa się, że otyłość powoduje przewlekły stan zapalny niskiego stopnia. Komórki tkanki tłuszczowej są źródłem podwyższonego stężenia cytokin zapalnych, chemokin i czynników hormonalnych. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują leptyna, adiponektyna, rezystyna, Lp-PLA₂ oraz białka ostrej fazy [10–12]. Wytwarzanie lepty-

ny dodatnio koreluje ze wzrostem całkowitej masy tkanki tłuszczowej i aktualnym stanem odżywienia [13, 14]. W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że leptyna i pozostałe cytokiny zapalne stymulują proliferację i migrację komórek mięśni gładkich do ściany naczyniowej, powodując jej sztywnienie [15–17]. Ponadto leptyna stymuluje angiogenezę [18]. Znaczenie adiponektyny nie zostało dotychczas precyzyjnie określone. Wiadomo, że hamuje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń oraz wykazuje działania antyaterogenne, ograniczając odpowiedź zapalną komórek śródbłonna oraz zmniejszając ekspresję mRNA naczyniowych cząsteczek adhezyjnych 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) [19]. Wyniki badania Hoorn [20] wskazują, że po skorygowaniu względem wieku, płci, średniego ciśnienia tętniczego oraz wskaźnika przesączania kłębuszkowego niskie stężenie adiponektyny jest predyktorem większej sztywności naczyń obwodowych, a jej wyższe stężenie wiąże się z mniejszą sztywnością naczyń obwodowych (β 0,14; $p = 0,001$). Natomiast stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), należącego do grupy białek tak zwanej ostrej fazy, biorącego udział w odpowiedzi immunologicznej, dodatnio koreluje ze sztywnością naczyń, niezależnie od wieku, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, płci, częstości rytmu serca, stężenia glukozy, lipidogramu oraz leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego [21]. Pirro i wsp. [22], stosując analizę wieloczynnikową, wykazali, że stężenie CRP oraz obwód talii są niezależnymi od tradycyjnych czynników chorób układu sercowo-naczyniowego predyktorami zwiększenia sztywności naczyń, także w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [23]. Rezystyna jest hormonem, którego wzrost stężenia zaobserwowano w badaniach eksperymentalnych u otyłych szczurów, u których przyczyną otyłości była dieta bądź czynniki genetyczne [24]. Rezystyna przyczynia się do wytworzenia stanu zapalnego w komórkach śródbłonna [25], a ponadto, podobnie jak leptyna, stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń [26]. Związana z lipoproteinami fosfolipaza A_2 (Lp-PLA $_2$, *lipoprotein-associated phospholipase A $_2$*) należy do rodziny wewnątrzkomórkowych fosfolipaz hydrolizujących fosfolipidy błon komórkowych i lipoprotein. Odpowiada za hydrolizę utlenionych fosfolipidów, której produkty uruchamiają kaskadę zapalną. Może być czynnikiem sygnalizującym obecność blaszek niestabilnych. W szerokich prospektywnych badaniach epidemiologicznych wykazano istotny statystycznie związek Lp-PLA $_2$ z występowaniem ostrych incydentów wień-

cowych i udaru mózgu. Podwyższone stężenie markera może pomóc w identyfikacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w grupie osób ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) poniżej 130 mg/dl; prawdopodobnie jego stężenie w osoczu nie zmienia się wraz ze zmniejszeniem masy ciała [15]. Czynniki promującymi stan zapalny są międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne (ICAM, *intercellular cell adhesion molecule*) oraz VCAM-1 występujące na powierzchni komórek śródbłonna. Biorą one udział w wytwarzaniu stanu zapalnego, uczestnicząc bezpośrednio w powstawaniu blaszki miażdżycowej i ułatwiając przenikanie leukocytów przez śródbłonek. Uznaje się je za markery aktywacji odpowiedzi zapalnej śródbłonna — ich obecność świadczy o zmianach w funkcjonowaniu śródbłonna prowadzących do postępu miażdżycy i pojawieniu się niestabilnych blaszek miażdżycowych. Ich stężenie w osoczu dodatnio koreluje z zaawansowaniem zmian miażdżycowych [15].

Podatność tętnic opisuje się, określając stosunek zmiany objętości ΔV do zmiany ciśnienia ΔP . Za podatność tętnic odpowiada głównie błona środkowa, utworzona przez warstwę komórek mięśni gładkich i leżącą odśrodkowo blaszkę sprężystą zewnętrzną. W przypadku małych odkształceń za napięcie są odpowiedzialne włókna elastynowe, natomiast w przypadku dużych — włókna kolagenowe, co powoduje mniejszą podatność ściany tętniczej (zależność jest zatem nieliniowa). Zmniejszenie podatności i elastyczności dużych naczyń oznacza zwiększenie ich sztywności. Sztywność dużych naczyń ocenia się metodami nieinwazyjnymi, badając aortalną prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*), czyli prędkość szerzenia się fali ciśnienia w układzie tętniczym. Mierzy się ją od początku fali ciśnienia rejestrowanego w dwóch punktach drzewa tętniczego i wyraża jako L/dt , gdzie L to odległość między tymi dwoma punktami, a dt oznacza opóźnienie czasowe. U osób otyłych PWV jest o 50 cm/s wyższa niż u osób w tym samym wieku z prawidłową masą ciała. Analogiczny wzrost wartości aPWV odpowiada wartościom występującym u osób starszych o 5–10 lat [16]. W badaniu analogicznych pod względem płci, wieku, pochodzenia i zaawansowania dojrzewania ocenianego w skali Tannera otyłych nastolatków z cukrzycą typu 2 oraz pacjentów zdrowych wykazano istotne różnice wartości PWV oraz brak istotnych różnic między grubością kompleksu *intima-media* w badanych grupach: chorych na cukrzycę $769,4 \pm 81,7$ cm/s; pacjentów otyłych $583,9 \pm 26,9$ cm/s; zdrowych osób $496,9 \pm 15,2$ cm/s. Według autorów wyniki powyższych badań sugerują zwiększo-

ne ryzyko przedwczesnego starzenia się układu sercowo-naczyniowego u młodych otyłych osób chorych na cukrzycę typu 2. Może to oznaczać wczesne zmiany czynnościowe układu naczyniowego nawet u pacjentów bez ewidentnych zmian w obrazie ultrasonograficznym [27].

Wielu autorów wskazuje na zależność między dystrybucją tkanki tłuszczowej, wyrażoną jako obwód talii (WC, *waist circumference*), a elastycznością dużych naczyń [28–30]. Suttonn-Tyrell i wsp. [9] w grupie 2488 starszych osób (średnia wieku 74 lata) udowodnili niezależną od nadciśnienia tętniczego i wieku silną korelację między prędkością fali tętna a masą ciała, obwodem talii, podskórną tkanką tłuszczową i brzuszną tkanką tłuszczową. Ponadto zwrócili uwagę, że związek między brzuszną tkanką tłuszczową i PWV nie zależy od masy ciała. Wildman i wsp. [16] w cytowanym wyżej badaniu stwierdzili silną korelację między prędkością fali tętna a masą ciała, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), obwodem talii oraz WHR, niezależną od skurczowego ciśnienia tętniczego, wieku, rasy i płci ($p < 0,01$).

OTYŁOŚĆ A PODATNOŚĆ NACZYŃ

Podatność dużych i małych naczyń zmniejsza się wraz ze wzrostem BMI [31], nawet po wykluczeniu innych czynników wpływających na ten parametr. Wielu autorów wskazuje, że wraz ze zmianą dystrybucji tkanki tłuszczowej i wzrostem obwodu talii zmniejsza się podatność dużych naczyń [29–31]. Z klinicznego punktu widzenia zmniejszenie podatności tętnic jest ważne, ponieważ może być predyktorem chorób układu sercowo-naczyniowego [32]. Flegall i wsp. w badaniu obejmującym 124 pacjentów w wieku co najmniej 45 lat ocenili wpływ wieku i BMI na podatność dużych i małych tętnic. Nie tylko po raz kolejny wykazali postępujące z wiekiem zmniejszenie podatności naczyń, ale dodatkowo po raz pierwszy dowiedli braku związku z BMI. Dotychczas przyjmowano, że podatność dużych i małych naczyń zmniejsza się wraz ze wzrostem BMI [31], nawet po wykluczeniu innych czynników wpływających na ten parametr.

ZMIANY ŚREDNICY I POŁA PRZEKROJU NACZYŃ W OTYŁOŚCI

W odpowiedzi na uszkodzenie naczyń poszerza się ich średnica oraz dochodzi do ścięnięcia ścian. Wildman i wsp. [32] w grupie 205 pacjentów udowodnili, że odległość międzyprzędankowa odpowiadająca średnicy naczyń (ang. *interadventitial diameter*) wykazuje silną dodatnią korelację z masą ciała. We wspomnianym badaniu u pacjentów oty-

łych średnica tętnicy ramiennej ($p < 0,01$) była o 9% większa, a średnica tętnicy szyjnej ($p < 0,01$) oraz średnica mie-rzona wewnątrz jej światła ($p = 0,004$) — o 4% większa niż u pacjentów o prawidłowej masie ciała, po skorygowaniu względem wieku, płci, rasy, ciśnienia skurczowego oraz wzrostu. Autorzy badania podjęli próbę wyjaśnienia tych zależności w danej grupie na podstawie oceny: retencji sodu i zwiększonej objętości płynów (za co są współodpowiedzialne oporność na insulinę, podwyższone stężenie leptyny i zmiany w układzie renina–angiotensyna), obecności stanu zapalnego, sztywności ściany tętniczej [33]. Tożsamą zależność w odniesieniu do tętnicy ramiennej i masy ciała, a ponadto do BMI i powierzchni ciała (BSA, *body surface area*) odnotowali Mangoni i wsp [34].

ZMNIEJSZENIE MASY CIAŁA

A ZMIANY PARAMETRÓW NACZYNIOWYCH

Dotychczas opublikowano niewiele wyników badań oceniających wpływ zmniejszenia masy ciała na sztywność naczyń. W badaniu przeprowadzonym przez Wildman i wsp. [35] w grupie młodych pacjentów (między 20. a 40. rż.) wykazano liniową zależność między zmianami wartości BMI i masy ciała a PWV. Ponadto udowodniono, że nawet niewielkie (4,5 kg/rok) zmniejszenie masy ciała u tych młodych dorosłych z nadwagą (początkowe BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$) w obserwacji 2-letniej wiąże się obniżeniem aPWV, a nawet niewielki przyrost masy ciała powoduje zwiększenie PWV [35]. Barinas-Mitchell i wsp. [36] ocenili aPWV w grupie 38 chorych na cukrzycę typu 2 po zmniejszeniu masy ciała metodami niechirurgicznymi o co najmniej 7% masy wyjściowej w ciągu roku (u 40% uczestników badania uzyskano > 10 -procentową utratę wyjściowej masy ciała). W badaniu zaobserwowano obniżenie wartości aPWV u 66% pacjentów — największy u osób z najwyższymi wartościami wyjściowymi BMI. W odpowiedzi na utratę średnio 8% masy ciała wartości aPWV obniżyły się o 50 cm/s — ze średnich wartości 740 cm/s do 690 cm/s [36]. Shargorodsky i wsp. [37] w badaniu obejmującym 41 osób z otyłością olbrzymią (20 osób cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tzn. jednym lub żadnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego spośród następujących: palenie tytoniu, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [*high-density lipoprotein*], wywiad rodzinny choroby niedokrwiennej serca, chorób układu sercowo-naczyniowego; 21 osób obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tzn. co najmniej dwoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) na podstawie zmiany

kształtu fali tętna (z użyciem aparatu HDI CR 2000) udowodnili poprawę elastyczności małych naczyń (SAE, *small artery elasticity*) z $6,30 \pm 2,74$ do $7,25 \pm 1,85$, w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wraz ze spadkiem BMI z $42,90 \pm 3,22 \text{ kg/m}^2$ do $35,00 \pm 3,24 \text{ kg/m}^2$ w wyniku opasania żołądka metodą laparoskopową (LAGB, *laparoscopic adjustable gastric banding*), ($p < 0,03$) [37]. Ci sami autorzy w okresie 16-tygodniowej obserwacji nie zaobserwowali wpływu operacji LAGB na elastyczność dużych tętnic (LAE, *large artery elasticity*), co jest zgodne z dotychczas znanym piśmiennictwem, w którym podkreśla się, że zmiany najpierw pojawiają się w małych tętnicach. Autorzy w okresie 16-tygodniowej obserwacji nie zaobserwowali wpływu LAGB na elastyczność małych i dużych tętnic w grupie pacjentów cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym [37].

PODSUMOWANIE

Otyłość *per se* determinuje rozwój zmian naczyniowych — strukturalnych i czynnościowych — i pod tym względem dominuje nad wieloma innymi czynnikami determinującymi, na przykład humoralnymi czy genetycznymi. Niestety, mechanizmy powodujące zmiany naczyniowe w przebiegu otyłości są złożone i nie zostały jeszcze wnikliwie wyjaśnione, dlatego niezbędne są duże badania oceniające naczyńia tętnicze w grupie otyłych pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

- de Koning L., Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 850–856.
- Safar M. Tętnice w nadciśnieniu tętniczym. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 5–45.
- Asmar R., Rudnicki A., Safar M. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 91–97.
- Szczeklika A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 5–12.
- Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–2869.
- Lloyd-Jones D.M., Bloch K.D. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Ann. Rev. Med.* 1996; 47: 365–375.
- Jabłońska-Trypuć A. Molekularny mechanizm nieenzymatycznej glikacji białek i jej rola w cukrzycy. *Przegl. Kardiometabol.* 2007; 2: 253–258.
- Stakos D.A., Schuster D.P., Sparks E.A. Association between glycosylated hemoglobin, left ventricular mass and aortic function in nondiabetic individuals with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157: 63–68.
- Sutton-Tyrell K., Newman A., Simonsick E.M. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the Study of Health, Aging, and Body Composition. *Hypertension* 2001; 38: 429–433.
- Calabro P., Yeh E.T. Intra-abdominal adiposity, inflammation, and cardiovascular risk: new insight into global cardiometabolic risk. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008; 10: 32–38.
- Franks P.W. Obesity, inflammatory markers and cardiovascular disease: distinguishing causality from confounding. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 837–840.
- Diamant M., Lamb J.H., van de Ree M.A. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1495–1501.
- Weigle D.S., Duell P.B., Connor W.E. Effect of fasting, refeeding, and dietary restriction on plasma leptin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 561–565.
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 292–295.
- Sturm W., Tschoner A., Engl J. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2038–2043.
- Wildman R., Mackey R.H., Sutton-Tyrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003; 42: 468–473.
- Singhal A., Farooqi I.S., Cole T.J. i wsp. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919–1924.
- Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683–1686.
- Ouchi N., Kihara S., Arita Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–1301.
- Snijder M.B., Flyvbjerg A., Stehouwer C.D. i wsp. Relationship of adiposity with arterial stiffness as mediated by adiponectin in older men and women: the Hoom Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 18: 387–395.
- Kim J.S., Kang T.S., Kim J.B. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2007; 192: 401–406.
- Pirro M., Schillaci G., Savarese F. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 335–341.
- Pietri P., Vysoulis G., Vlachopoulos C. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2231–2238.
- Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. i wsp. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
- Jung S., Park K.-H., Cho Y.M. i wsp. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2006; 69: 76–85.
- Calabro P., Samudio I., Willerson J.T., Yeh E.T. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 2004; 110: 3335–3340.
- Gungor N., Thompson T., Sutton-Tyrell K. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 2: 1219–1221.
- Czernichow S., Bertrais S., Oppert J.-M. i wsp. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *Int. J. Obesity* 2005; 29: 826–832.
- Zebekakis P.E., Nawrot T., Thijs L. i wsp. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1839–1846.
- Ferreira I., Henry R.M., Twisk J.W., van Mechelen W., Kemper H.C., Stehouwer C.D. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 875–882.
- Acree L.S., Montgomery P.S., Gardner A.W. The influence of obesity on arterial compliance in adult men and women. *Vasc. Med.* 2007; 12: 183–188.
- Wildman R.P., Mehta V., Thompson T. Obesity is associated with larger arterial diameters in Caucasian and African-American young adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2997–2999.
- Fjeldstad A.S., Montgomery P.S., Gardner A.W. Age-related differences in arterial compliance are independent of body mass index. *Angiology* 2008; 59: 454–458.
- Mangoni A.A., Giannattasio C., Brunani A. Radial artery compliance in young, obese, normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 26: 984–988.
- Wildman R., Farhat G., Sutton-Tyrell K. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; 45: 187–192.
- Barinas-Mitchell E., Kuller L., Sutton-Tyrell K. Effect of weight loss and nutritional intervention on arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2218–2222.
- Shargorodsky M., Fleed A., Boaz M. i wsp. The effect of a rapid weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding on arterial stiffness, metabolic and inflammatory parameters in patients with morbid obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2006; 30: 1632–1638.