

Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański, Joanna Dytfeld, Wiesław Bryl, Anna Miczke, Monika Szulińska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozpuszczalnych receptorów typu 2 dla czynnika martwicy nowotworów (sTNFR2) i rozpuszczalnej formy cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1) jako wskaźników procesu zapalnego u otyłych chorych z zespołem metabolicznym

Assessment of tumor necrosis factor soluble receptor type 2 (sTNFR2) and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in obese patients with metabolic syndrome. Inflammatory process in metabolic syndrome

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 1, s. 30–35

STRESZCZENIE

WSTĘP. Wzrastająca częstość otyłości w nowoczesnych społeczeństwach przyjęła rozmiary epidemii. Bardzo rzadko nadmierna masa ciała występuje niezależnie. Najczęściej otyłość współistnieje z innymi chorobami i zaburzeniami w postaci zespołu metabolicznego. Wykazano, że zespołowi oporności na insulinę towarzyszy stan zapalny, który prawdopodobnie odpowiada za powstawanie i rozwój miażdżycy u tych chorych. Celem pracy było zbadanie wybranych wskaźników procesu zapalnego u otyłych chorych z zespołem metabolicznym.

MATERIAŁ I METODY. Badaniem objęto 38 otyłych chorych z zespołem metabolicznym rozpoznany według kryteriów *Adult Treatment Panel III* (ATP III). Grupa kontrolna składała się z 12 zdro-

wych ochotników. W obu grupach oznaczono stężenia rozpuszczalnego receptora typu 2 dla czynnika martwicy nowotworów (sTNFR2, *tumor necrosis factor soluble receptor type 2*) oraz rozpuszczalnej formy cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1, *soluble intercellular adhesion molecule 1*), dodatkowo wykonano pomiary antropometryczne oraz pomiar zawartości tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji.

WYNIKI. Badane osoby charakteryzowały się podwyższonymi stężeniami sTNFR2 oraz ICAM-1 w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie otyłych z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią oraz cukrzycą stwierdzono znamienne wyższe niż u chorych z takim samym profilem metabolicznym bez współistniejącej cukrzycy stężenia badanych cytokin. W badanej grupie wykazano dodatnią korelację między sTNFR2 a %FAT.

WNIOSKI. 1. Otyłych chorych z zespołem metabolicznym cechuje zwiększona aktywacja procesu zapalnego. 2. Cukrzyca jest istotnym czynnikiem zwiększającym proces zapalny w tej grupie pacjentów. 3. Przewlekły proces zapalny powinien być rozpatrywany jako istotny element w rozwoju zmian miażdżycowych u otyłych chorych z zespołem metabolicznym.

Słowa kluczowe: otyłość, zespół metaboliczny, zapalenie, miażdżycy

Adres do korespondencji: dr med. Paweł Bogdański
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (0 61) 854 93 77, 854 93 66; faks: (0 61) 847 85 29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 11.02.2005 Przyjęto do druku: 13.04.2005

ABSTRACT

INTRODUCTION. Obesity is an important public health problem. Its prevalence has been steadily increasing during recent years, especially in industrialised societies. In many patients obesity is accompanied by other diseases and metabolic disorders forming metabolic syndrome. There are more and more evidences that metabolic syndrome lead to an inflammatory state which is probably responsible for the initiation and progression of atherogenesis in these groups of patients. The aim of the study was to evaluate certain markers of inflammatory reaction in obese patients with metabolic syndrome.

MATERIAL AND METHODS. The study group comprised 38 obese patients with metabolic syndrome definable according to ATP III. The control group consisted of 12 healthy volunteers. Serum concentration of soluble tumor necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2), soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) were assessed. All

patients underwent antropometric measurements. Fat content was evaluated using bioimpedance method.

RESULTS. Higher concentrations of sTNFR2 and sICAM-1 were observed in the study group when compared to the control group. The obese hypertensives with dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus presented higher concentrations of the studied cytokines than the obese non-diabetic hypertensives with dyslipidemia. In the study group positive correlations between sTNFR2 and %FAT was proven.

CONCLUSIONS. 1. Obesity in metabolic syndrome is associated with aggravation of an inflammatory process. 2. Diabetes mellitus is an important factor contributing to aggravation of an inflammatory reaction 3. Chronic inflammation should be considered as an important factor in development of atherogenesis in patients with metabolic syndrome.

Key words: obesity, metabolic syndrome, inflammation, atherogenesis

Wstęp

W krajach Europy Zachodniej w ciągu ostatnich 10 lat zaobserwowano gwałtowny wzrost występowania otyłości — 10–40% w większości krajów. Wyniki badań wykazały, że w Europie otyłość obecnie dotyczy 10–20% mężczyzn i 10–25% kobiet [1]. Jest to także problem znacznej części naszego społeczeństwa. W badaniu Pol-MONICA ponad 68% mężczyzn i 72% kobiet charakteryzowało się nadwagą lub otyłością [2]. Aktualniejsze informacje przyniosło badanie Pol-MONICA Bis, w którym również przebadano mieszkańców Warszawy w wieku 20–74 lata. Częstość samej otyłości w tej populacji u mężczyzn wyniosła 26%, natomiast u kobiet — 24% [3]. Ponadto, porównanie wyników tych dwóch badań wskazuje, że prawie w każdej grupie wiekowej między 35. a 64. rokiem życia zarówno u mężczyzn, jak i kobiet wystąpił przyrost masy ciała. Problem zwiększonego występowania otyłości wiąże się ze wzrostem częstości chorób współistniejących z otyłością oraz przesunięciem czasu ich pojawiania się na coraz młodszy wiek. W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2002 roku na temat najważniejszych aktualnych zagrożeń dla zdrowia na świecie *The World Health Report — Preventing Risks, Promoting Healthy Life* przeanalizowano wpływ ponad 25 głównych czynników ryzyka najczęściej występujących chorób. Wśród 10 najważniejszych zagrożeń dla zdrowia ludzi, będących przyczyną 40% z 56 mln zgonów rocznie i utracenia 2/3 lat życia w zdrowiu, wysokie miejsce zajmuje otyłość [4], która bardzo rzadko występuje niezależnie. Najczęściej towarzyszą jej inne choroby i zaburzenia metaboliczne, istotnie zwiększające ryzyko powikłań układu sercowo-naczyniowego. Szczególnie często współistnieją ze

sobą nadmierna masa ciała, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej. W badaniu *San Antonio Heart Study* stwierdzono, że 80% otyłych osób około 50. roku życia miało upośledzoną tolerancję glukozy i nadciśnienie tętnicze, u 67% osób z nadciśnieniem tętniczym występowała cukrzyca i otyłość, a u 85% chorych na cukrzycę obecne były nadciśnienie i otyłość [5]. Z badań Reavena i wsp. [6] wynika, że nadciśnienie rozpoznaje się u ponad 70% chorych na cukrzycę typu 2, a ponad 50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, bez rozpoznanej uprzednio cukrzycy, wykazuje cechy insulinooporności i hiperinsulinemii.

Prawdziwe zagrożenie, ze względu na najbardziej proaterogenne połączenie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, stanowi zespół metaboliczny. Autorzy niniejszego badania udowodnili, że globalne ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych znacznie przewyższa ryzyko, które wynikałoby z sumy zagrożeń pojedynczych elementów.

Coraz większe znaczenie w wysokim ryzyku miażdżycy, a co za tym idzie — w rozwoju powikłań układu sercowo-naczyniowego, jakie wywołuje współistnienie schorzeń wchodzących w skład zespołu metabolicznego, przypisuje się aktywacji procesu zapalnego. Stwierdzono, że to aktywacja procesu zapalnego może być ogniwem łączącym zespół metaboliczny z nasiloną aterosclerozą. Kluczową rolę w inicjowaniu tego procesu przypisuje się prozapalnej cytokinie — czynnikowi martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Udowodniono, że może on wywoływać martwicę i apoptozę komórek śródbłonna, w sposób pośredni i bezpośredni działać prozakrzepowo, a także wpływać na migrację komórek mięśni gładkich naczyń. Prawdopodobnie

stymuluje on także przebudowę ściany naczyniowej, jej infiltrację przez komórki zapalne oraz destabilizuje istniejące blaszki miażdżycowe [7, 8].

Coraz większe zainteresowanie w analizie roli biologicznie aktywnych substancji w inicjacji i nasileniu miażdżycy budzą rozpuszczalne formy śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych, takich jak: ICAM-1, VCAM-1, selektyna E i P. Cząsteczki te są nieobecne na spoczynkowych komórkach śródbłonka, a ich ekspresja pojawia się w następstwie dysfunkcji tych komórek. Pośredniczą one w adhezji i transendotelialnej wędrówce leukocytów, co jest ważnym zjawiskiem we wszystkich etapach rozwoju zmian miażdżycowych.

Celem pracy była ocena stężenia rozpuszczalnego receptora dla TNF- α typu 2 (sTNFR2, *soluble tumor necrosis factor receptor*) oraz rozpuszczalnej formy adhezyny (sICAM-1, *soluble intercellular adhesion molecule-1*) u otyłych chorych z zespołem metabolicznym.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu wśród 38 otyłych chorych (20 kobiet i 18 mężczyzn, śr. wieku: $49,6 \pm 9,3$ roku) z zespołem metabolicznym rozpoznany za pomocą kryteriów Trzeciego Raportu Zespołu Ekspertów Narodowego Programu Edukacji na temat Cholesterolu dotyczącego Wykrywania, Diagnozowania i Leczenia Hipercholesterolemii u Dorosłych (ATP III, *Adult Treatment Panel III*) [9]. U wszystkich badanych chorych stwierdzono otyłość brzuszna (obwód pasa u mężczyzn > 102 cm, a u kobiet > 88 cm) oraz przynajmniej 2 dodatkowe niżej wymienione czynniki:

- hipertriglicerydemia: większa lub równa 150 mg/dl;
- niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL: poniżej

40 mg/dl (1,04 mmol/l) u mężczyzn i poniżej 50 mg/dl (1,29 mmol/l) u kobiet;

- podwyższone wartości ciśnienia tętniczego: większe lub równe 130/85 mm Hg;
- zwiększone stężenie glukozy na czczo: większe lub równe 110 mg/dl (6,1 mmol/l).

Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego ($\geq 130/85$ mm Hg), spełniające aktualne kryteria zespołu metabolicznego, stwierdzono u wszystkich pacjentów z badanej grupy.

Grupę kontrolną stanowiło 12 zdrowych ochotników podobnych pod względem płci i wieku do osób z badanymi grupami (6 kobiet i 6 mężczyzn, śr. wieku: $45,6 \pm 13,6$ roku). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Wśród chorych we wszystkich podgrupach przeprowadzono pełne badanie przedmiotowe, w tym pomiary antropometryczne — wzrostu, masy ciała, obwodu talii, oraz wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono zgodnie z zaleceniami VII raportu *Joint National Committee (JNC VII)* [10]. U większości pacjentów z grupy badanej (35 osób) na podstawie obowiązujących kryteriów diagnostycznych według JNC VII rozpoznano nadciśnienie tętnicze. Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie oceniono metodą bioimpedancji elektrycznej przy użyciu aparatu Bodystat 1500 firmy Bodystat. Oprócz rutynowych badań biochemicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy przeprowadzono doustny test obciążenia glukozą. W badanej grupie u 8 osób rozpoznano upośledzoną tolerancję glukozy, natomiast nieprawidłową glikemię na czczo — u 5. Kryteriami wykluczenia były: wtórna postać nadciśnienia i/lub otyłości, cechy niewydolności serca i/lub nerek, choroba niedokrwienna serca potwierdzona typowym wywiadem dławicowym lub badaniami dodatkowymi wskazującymi na jej obecność (tj. EKG spoczynkowe,

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

	n	Wiek (lata)	Płeć (K/M)	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	Otyłość brzuszna (n)	Dyslipi- demia (n)	Glukoza >110 mg/dl (n)	Cukrzyca typu 2 (n)
Grupa badana	38	$49,6 \pm 9,3$	20/18	$146,4 \pm 6,7^*$	$94,9 \pm 5,3^*$	38	36	33	20
Grupa kontrolna	12	$45,6 \pm 13,6$	6/6	$124,0 \pm 6,2$	$76,1 \pm 6,4$	0	0	0	0

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

* $p < 0,05$ vs. grupa kontrolna

n — liczba osób w poszczególnych grupach spełniająca kryteria:

- dyslipidemii — stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl i/lub stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl u mężczyzn, < 50 mg/dl u kobiet
- glikemii na czczo > 110 mg/dl
- otyłości wisceralnej — obwód pasa: u mężczyzn > 102 cm, u kobiet > 88 cm

wysiłkowe, badanie EKG metodą Holtera, koronarografia), choroba nowotworowa, klinicznie jawny ostry lub przewlekły proces zapalny bez względu na lokalizację, jak również infekcja miesiąc przed badaniem. Do badania nie włączano także osób palących.

W obu grupach oznaczono:

- stężenie rozpuszczalnego receptora dla TNF- α typu 2 w surowicy na czczo (metoda immunoenzymatyczna, Biosource Europe S.A.);
- stężenie rozpuszczalnej frakcji ICAM-1 w surowicy na czczo (metoda immunoenzymatyczna, Biosource Europe S.A.).

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą programu *Statistica for Windows* firmy Stat — Soft Inc. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro i Wilka. Wartości zmiennych między grupami porównano z użyciem testu *t*-Studenta. W celu określenia zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy *p* (poziom istotności) mniejszym niż 0,05.

Wyniki

W porównaniu z grupą kontrolną otyłych chorych z zespołem metabolicznym cechowały istotnie wyższe stężenia sICAM-1 oraz sTNFR2 w surowicy (tab. 2).

W grupie otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, którzy dodatkowo spełniali kryteria rozpoznania cukrzycy, stwierdzono znamienne wyższe stężenia zarówno sICAM-1 ($632,7 \pm 108,3$ vs. $454,0 \pm 162,0$; $p < 0,05$), jak i sTNFR2 ($7,9 \pm 1,5$ vs. $5,9 \pm 1,7$; $p < 0,05$) w stosunku do chorych z podobnym profilem metabolicznym bez współistniejącej cukrzycy.

W badanej grupie stwierdzono dodatnią korelację między sTNFR2 a procentową zawartością tkanki tłuszczowej (%FAT) ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

Podjęto również próbę oceny badanych parametrów w podgrupach wyodrębnionych na podstawie stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Analizę przeprowadzono w 4 podgrupach:

- podgrupa 1. — pacjenci bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej ($n = 5$);
- podgrupa 2. — pacjenci z nieprawidłową glikemią na czczo (IGF, *impaired fasting glucose*) ($n = 5$);
- podgrupa 3. — pacjenci z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) ($n = 8$);
- podgrupa 4. — chorzy na cukrzycę typu 2 ($n = 20$).
Niestety, prawdopodobnie ze względu na małą liczebność badanych podgrup w zakresie osoczowych stężeń sICAM-1 i sTNFR2 nie uzyskano znamienych statystycznych różnic ($p > 0,05$) między badanymi podgrupami.

Dyskusja

W świetle ostatnich badań zespół metaboliczny nie jest jedynie pojęciem patofizjologicznym. Jest to zespół o określonej patogenezie, posiadający cechy umożliwiające rozpoznanie i ocenę rokowania warunkujące odpowiednie leczenie oraz świadczące o ryzyku powikłań. W Stanach Zjednoczonych, stosując najnowsze kryteria rozpoznania, na podstawie raportu NHANES III oszacowano stopień rozpowszechnienia zespołu metabolicznego w populacji osób powyżej 20 roku życia. Analiza danych 8814 chorych wykazała, że częstość schorzenia niestandardyzowana i standaryzowana do wieku to odpowiednio: 21,8% i 23,7%, a ponadto, że wzrasta ona z wiekiem (6,7% w grupie wiekowej 20–29 lat, 43,5% wśród osób w wieku 60–69 lat) [11]. W Polsce, ze względu na brak dużych badań populacyjnych, autorzy niniejszej pracy posługują się wynikami z badań na mniej liczebnej populacji. W badaniu przeprowadzonym w Warszawie zespół metaboliczny rozpoznano u 29,6% osób [12].

W ciągu ostatnich lat koncepcja kluczowego znaczenia procesu zapalnego w rozwoju miażdżycy i jej powikłań spotyka się ze znacznym zainteresowaniem. Zgodnie z aktualnymi poglądami, miażdżycy jest skutkiem długotrwałej, narastającej w czasie reakcji obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczyń. Ma ona charakter przewlekłego fibroproliferacyjnego procesu zapalnego [13]. Istnieje wiele dowodów, pochodzących z licznych prac eksperymentalnych, klinicznych i epidemiologicznych, popierających

Tabela 2. Stężenia sTNFR2 i sICAM-1 w badanych grupach

	Otyli z zespołem metabolicznym	Grupa kontrolna
sTNFR2 [ng/ml]	$6,1 \pm 1,3^*$	$2,9 \pm 0,9$
sICAM-1 [ng/ml]	$498,5 \pm 196,2^*$	$273,6 \pm 77,1$

* $p < 0,05$ vs. grupa kontrolna

tę tezę, a liczba wskaźników procesu zapalnego, dla których obserwuje się związek z chorobami układu sercowo-naczyniowego stale wzrasta.

Autorzy dysponują coraz większą liczbą dowodów na istnienie przewlekłego procesu zapalnego o niewielkim nasileniu (*low grade inflammation*) w przebiegu zespołu metabolicznego. Niektóre badania wskazują na ścisły związek między wykładnikami stanu zapalnego, takimi jak na przykład stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), i elementami zespołu metabolicznego oraz zwiększonym w jego przebiegu ryzyku incydentów sercowo-naczyniowych [14].

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają, że otyłych chorych z zespołem metabolicznym charakteryzuje zwiększona aktywność procesu zapalnego. Interesująca jest próba określenia przyczyn nadmiernej stymulacji tego procesu w tej grupie chorych.

Na podstawie badań eksperymentalnych i klinicznych nadciśnienie tętnicze *per se* można uważać za schorzenie związane z aktywacją procesu zapalnego. W przebiegu nadciśnienia wyzwolenie reakcji ostrej fazy jest następstwem urazu ciśnieniowego (*shear stress*) wywołującego czynnościową i strukturalną dysfunkcję śródbłonna [15, 16]. Ponadto, zmiany w ścianie naczyń u chorych z nadciśnieniem — proliferacja mięśni gładkich, zwiększona zawartość kolagenu i elastyny — mogą prowadzić do nasilonej adhezji i aktywacji monocytów, czego wyrazem jest nadprodukcja cytokin, między innymi TNF [17].

Otyłość jest kolejnym elementem zespołu metabolicznego niewątpliwie nasilającym stan zapalny. Do niedawna adipocyty traktowano jedynie jako bierną tkankę służącą magazynowaniu nadmiaru energii w postaci tłuszczu. Wprowadzenie nowoczesnych technik rekombinacji DNA zapoczątkowało powstawanie nowych kierunków badawczych zmierzających do określenia roli, jaką pełnią komórki tkanki tłuszczowej w złożonym układzie wzajemnych sprzężeń regulujących masę ciała i ilość tłuszczowych magazynów energetycznych. Obecnie istnieją niepodważalne dowody świadczące o tym, że adipocyty stanowią czynny endokrynnie organ. Komórki tłuszczowe są miejscem produkcji kilku hormonów, czynników wzrostu i cytokin [18]. Aktywność wydzielnicza adipocytów obejmuje między innymi: TNF- α , interleukinę 6, składową C₃ dopełniacza, inhibitor aktywatora plazminogenu czy adiponektynę [19, 20]. W tkance tłuszczowej zarówno w ludzkich, jak i zwierzęcych modelach otyłości, stwierdzono zwiększoną ekspresję TNF- α [21]. Pośredni dowód potwierdzający tezę, że adipocyty są istotnym miejscem produkcji TNF- α , potwierdzili autorzy niniejszej pracy poprzez wykazanie dodatniej korelacji między procentową

zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a stężeniem sTNFR2. U podstaw wyboru sTNFR2 jako wskaźnika aktywności układu TNF- α leżą dowody świadczące, że posiada on znacznie bardziej stabilny charakter niż TNF- α .

Wykazane przez autorów podwyższone stężenia sICAM-1 w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną potwierdzają tezę o nasilonej reakcji zapalnej u chorych z zespołem metabolicznym. Aktywacja śródbłonkowych adhezyn z grupy immunoglobulin (ICAM-1 i VCAM-1) pozwala na interakcję krążących komórek — głównie monocytów — ze śródbłonkiem i uważa się ją za jeden z elementów inicjujących aterosclerozę. „Regulacja w górę” genów adhezyn powoduje wzmożoną ekspresję tych cząsteczek na błonach komórkowych i uwolnienie ich form rozpuszczalnych. Zatem krążące adhezyny pośrednio służą jako wskaźnik ekspresji adhezyn błonowych, czyli jako wykładnik aktywacji śródbłonna [22]. Autorzy niniejszej pracy powołują się na badania, w których dowiedziono wysokich stężeń sICAM-1 w przebiegu dwóch podstawowych chorób stanowiących największe ryzyko miażdżycy — nadciśnienia tętniczego i cukrzycy [23, 24]. Ferri i wsp. [25] wykazali w swoich badaniach podwyższone stężenia ICAM-1, VCAM-1 i e-selektyny u osób z nadciśnieniem tętniczym, współistniejącą nietolerancją glukozy i dyslipidemią. Kiedy porównano stężenie badanych wskaźników w przebiegu izolowanych schorzeń, było ono istotnie niższe. Ci sami autorzy potwierdzili także wyższe surowicze stężenie sICAM-1 u osób otyłych w porównaniu ze szczupłymi [26]. Wykazano, że również dyslipidemia prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, powodując w konsekwencji wzrost stężenia omawianej przez autorów sICAM-1 [27]. Udział dyslipidemii w nasileniu procesu zapalnego wynika między innymi ze szczególnego powinowactwa małych gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL do glikacji i oksydacji. Cząsteczki te, charakterystyczne dla zespołu metabolicznego, są następnie wchłaniane przez makrofagi, czemu towarzyszy uwalnianie cytokin, między innymi TNF.

Istotnym czynnikiem nasilającym aktywność reakcji zapalnej w badanej grupie była cukrzyca, na co może wpływać wiele różnych czynników. Przewlekłe występowanie hiperglikemii nasila nieenzymatyczną glikację białek, prowadząc do powstania końcowych produktów glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*). Podobnie jak w przypadku utlenionych LDL, ich pochłanianie przez makrofagi stymuluje produkcję, między innymi Il-1 i TNF- α , a ten, jak wiadomo, jest stymulatorem ekspresji i sekrecji wielu innych cząsteczek, między innymi ICAM-1 [28, 29]. Hiperglikemia jest w ogromnym stopniu odpowiedzialna za dysfunkcję

śródbłonka. Sądzi się, że to właśnie reprezentujące wczesną aktywację endotelium podwyższone stężenia sICAM-1 i innych cząsteczek adhezyjnych mogą stanowić o zaawansowaniu powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy typu 2. Wśród licznych przyczyn rozwoju miażdżycy u chorych na cukrzycę należy także wymienić spowodowane hiperglikemią nasilenie stresu oksydacyjnego w komórkach oraz zwiększenie podatności prozakrzepowej [30].

Wiele przesłanek przemawia za tym, że stan zapalny obserwowany w przebiegu zespołu metabolicznego przyczynia się do rozwoju miażdżycy.

Wnioski

1. Osoby otyłe z zespołem metabolicznym cechuje zwiększona aktywacja procesu zapalnego, o czym świadczą zwiększone stężenia sTNFR2 i sICAM-1 w analizowanej populacji.
2. Cukrzyca w tej grupie pacjentów jest niewątpliwie istotnym czynnikiem nasilającym proces zapalny.
3. Przewlekły proces zapalny powinien być rozpatrywany jako istotny element w rozwoju zmian miażdżycowych u otyłych chorych z zespołem metabolicznym.

Piśmiennictwo

1. Rössner S.: Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26 (supl. 4): 2–4.
2. Rywik S., Wągrowka H., Piotrowski W., Broda G.: Epidemia otyłości jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia. *Pol. Tyg. Lek.* 1995; 50 (supl. 1): 63–67.
3. Rywik S., Pająk A., Broda G., Szczepniowska D., Rywik T.: Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach Polski — Pol-MONICA Bis Project. *Med. Metabol.* 2003; 2: 8–15.
4. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Health Life, Geneva 2002.
5. Ferrannini E., Haffner S., Stern M.: Essential hypertension: an insulin-resistance state. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15 (5): 18–25.
6. Reaven G., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374–381.
7. Mertens I., Van Gaal L.: Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes. Rev.* 2002; 3 (2): 85–101.
8. Clausell N., Molossi S., Sett S., Rabinovitch M.: In vivo blockade of tumor necrosis factor- α in cholesterol-fed rabbits after cardiac transplant inhibits acute coronary artery neointimal formation. *Circulation* 1994; 89 (6): 2768–2779.
9. Executive Summary of the 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]. *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
10. 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 (19): 2560–2572.
11. Ford E., Giles W., Dietz W.: Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–399.
12. Czech A., Szczekliak-Kumala Z.: Kliniczne i biochemiczne składniki zespołu metabolicznego w reprezentatywnej próbie populacji Warszawy. *Med. Metabol.* 2002; 4 (supl.): 26.
13. Ross R.: Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
14. Tamakoshi K., Yatsua H., Kondo T.: The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 443–449.
15. Niskanen L., Laaksonen D., Nyssönen K.: Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 1–7.
16. Malek A., Alper S., Izumo S.: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035–2042.
17. Liu Y., Liu T., McCarron R. i wsp.: Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (6): 2125–2123.
18. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F., Burrell M.: The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280 (6): 827–847.
19. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. i wsp.: Paradoxical decrease of an adipose — specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257 (1): 79–83.
20. Bogdański P., Kujawska-Łuczak M., Łacki J., Pupek-Musialik D.: Ocena stężenia wybranych interleukin (4, 6, 10), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), insulinemii i leptynemii u otyłych hipertoniczków. *Pol. Merk. Lek.* 2003; 15 (88): 347–351.
21. Hotamisligil G., Arner P., Caro J., Atkinson R., Spiegelman B.: Increased adipose expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (5): 2409–2415.
22. Hillis G., Flapan A.: Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1988; 79: 429–431.
23. Fasching P., Waldhäusl W., Wagner O.: Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM: potential mediators in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia* 1996; 39: 1242–1244.
24. Nagel T., Resnick N., Atkinson W., Forbes Dewey C., Gimbrone M.: Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1994; 885–891.
25. Ferri C., Desideri G., Baldoncini R.: Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 1998; 47: 660–667.
26. Ferri C., Desideri G., Valenti M.: Early upregulation of endothelial Adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999; 43: 568–573.
27. Hackman A., Abe Y., Insull W.: Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996; 93: 1334–1338.
28. Yan S., Schmidt A., Anderson G.: Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 9889–9897.
29. Esposito K., Nicoletti G., Giugliano D.: Obesity, cytokines and endothelial dysfunction: a link for the raised cardiovascular risk associated with visceral obesity. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25 (7): 646–649.
30. Baynes J.: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405–412.