

# Otyłość a angiogeneza

## Obesity and angiogenesis

### STRESZCZENIE

Rozpowszechnienie otyłości to narastający problem całego świata. Tkanka tłuszczowa jest źródłem hormonów, czynników wzrostu i cytokin. Nadmierny ciężar ciała wiąże się z rozwojem licznych chorób, w tym cukrzycy typu 2, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu a także niektórych nowotworów.

Adipocyty uruchamiają kaskady zapalne, prowadząc do wadliwego funkcjonowania tkanek. Aktywność kinaz prowadzi do wzrostu ekspresji cytokin prozapalnych takich jak  $TNF\alpha$ , IL-6, CRP i zaburzenia funkcjonowania szlaków zależnych od insuliny. Niewystarczająca sieć naczyńowa upośledza zaopatrzenie tkanki tłuszczowej w tlen i składniki odżywcze.

Tkanka tłuszczowa pełni ważną rolę w regulacji insulinowrażliwości i metabolizmu, stąd poznanie procesów i zależności między nimi może umożliwić opracowanie nowych strategii terapeutycznych w leczeniu chorób naczyniowych i cukrzycy typu 2.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 4, 169–173

słowa kluczowe: otyłość, tkanka tłuszczowa, angiogeneza, czynniki wzrostu

### ABSTRACT

Obesity has become a growing problem of our times. Adipose tissue is known to be a source of hormones, growth factors and cytokines. Elevated body mass results in various complications such as diabetes type 2, ischaemic heart disease, arterial hypertension, stroke and some neoplastic diseases.

Nutrient overload in adipocytes induces inflammatory cascades leading to increased kinase activity and elevation of cytokines expression which in turn can cause insulin resistance. Insufficient angiogenesis within adipose tissue results in hypoxia and impaired nutrient supply.

Adipose tissue plays an important role in metabolism and insulin sensitivity regulation. That is why a better understanding of mechanisms and relations between them can result in new therapeutic approach as far as cardiovascular diseases and diabetes type 2 is concerned.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 4, 169–173

key words: obesity, adipose tissue, angiogenesis, growth factor

Małgorzata Pietrzykowska,  
Magdalena Reiwer-Gostomska,  
Janusz Siebert

Katedra Medycyny Rodzinnej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:  
Ilek. Małgorzata Pietrzykowska  
Katedra Medycyny Rodzinnej,  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 2, 80–211 Gdańsk  
tel.: 058 349 15 75  
e-mail: malpiet@gumed.edu.pl

## WSTĘP

Otyłość jest gwałtownie narastającym problemem, obejmującym swoim zasięgiem zarówno kraje wysoko uprzemysłowione, jak i rozwijające się. Już w 1997 roku eksperci Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nazwali otyłość epidemią [1]. W 2010 roku liczba dorosłych otyłych wynosiła ponad 300 milionów. Szacuje się, że w 2015 roku liczba osób z nadwagą przekroczy 1,5 miliarda. Stąd coraz częściej mówi się o otyłości nie jako o epidemii, a pandemii XXI wieku [2]. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2009 roku już 52% dorosłych Polaków ma zbyt dużą masę ciała [3].

W badaniu WOBASZ wykazano, że nadwaga w Polsce częściej dotyczy mężczyzn (40,4%) niż kobiet (27,9%), zaś rozpowszechnienie otyłości z uwzględnieniem płci jest podobne, wynosząc 20,2% u kobiet i 20,6% u mężczyzn [4].

Otyłość to — według definicji WHO — patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, przekraczające jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne, mogące prowadzić do niekorzystnych skutków dla zdrowia [1]. Najbardziej rozpowszechnioną metodą służącą do diagnozy i określenia stopnia zaawansowania otyłości jest wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) określający stosunek masy ciała (kg) do kwadratu wzrostu ( $m^2$ ). Wynik BMI powyżej 30 wskazuje na otyłość [2]. Nadmierna masa ciała wiąże się z rozwojem licznych powikłań, takich jak cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, wzrost występowania niektórych nowotworów, bezdechu sennego oraz zmian zwyrodnieniowych stawów [5].

Tkanka tłuszczowa jest nie tylko miejscem odkładania się triacyloglicerolu, ale także źródłem hormonów, czynników wzrostu i cytokin. Ekspresja adipokin, takich jak leptyna czy adiponektyna, jest ściśle związana z masą tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa nie jest homogenną strukturą — składa się z dojrzałych adipocytów otoczonych preadipocytami,

komórkami śródbłonna, perycytami, fibroblastami, makrofagami oraz mezenchymalnymi komórkami pnia. Rodzaje tkanki tłuszczowej można wyróżnić według jej lokalizacji — podskórna czy trzewna, ale również według budowy — biała i brązowa, a także według jej aktywności metabolicznej [6].

## OTYŁOŚĆ JAKO ŁAGODNY STAN ZAPALNY

Otyłość jest uznawana za łagodny stan zapalny, umiejscowiony w szczególności w białej tkance tłuszczowej. Na poziomie komórkowym nadmierna podaż składników odżywczych, a w konsekwencji rozrost tkanki tłuszczowej stanowi źródło wielu metabolicznych i oksydacyjnych bodźców [7]. Odpowiedzią adipocytów na takie stresory jest uruchomienie kaskad zapalnych, prowadzących do wadliwego funkcjonowania komórek. Retikulum endoplazmatyczne jest organellą odpowiedzialną za tworzenie białek i tłuszczu. Na skutek nadmiaru dostarczonej energii dochodzi do wytworzenia nieprawidłowych struktur białkowych. Prowadzi to do wzrostu aktywności między innymi kinaz [np. p38MAPK i Jun N-terminal Kinase (JNK)], które z kolei odpowiadają za wzrost ekspresji cytokin prozapalnych takich jak: czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), interleukina 6 (IL-6), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), jak również za zaburzenie funkcjonowania szlaków zależnych od insuliny. Co więcej, szybki rozwój tkanki tłuszczowej u osób otyłych nie idzie w parze z równoczesnym rozwojem naczyń krwionośnych w tym obszarze, czego konsekwencją jest niedotlenienie tkanki [8].

## ANGIOGENEZA

Angiogenezę definiuje się jako zjawisko prowadzące do powstawania nowych naczyń z uprzednio istniejących struktur, poprzez ich rozgałęzianie i wydłużanie. Naczynia włosowate zbudowane są z komórek endotelialnych i perycytów. Oba te rodzaje komórek zawierają niezbędną informację genetyczną koniecz-

ną do tworzenia nowych odgałęzień [9]. Budowanie nowych kapilar to proces składający się z kilku etapów. Najpierw dochodzi do wzrostu przepuszczalności naczynia krwionośnego, następnie do rozpadu jego błony podstawnej, migracji, adhezji i proliferacji komórek endotelium i w konsekwencji do wytworzenia i dojrzenia nowej, trójwymiarowej struktury, która ma za zadanie dostarczać krew do tkanek [10].

Angiogeneza pozapłodowa może być postrzegana jako proces zarówno pozytywny, jak i negatywny. Fizjologiczna angiogeneza jest konieczna do gojenia ran, wzrostu i prawidłowego funkcjonowania jajników i endometrium u kobiet. Odpowiada również za tworzenie bardzo pożądanego krążenia obocznego w niedokrwionym mięśniu sercowym. Z drugiej strony upośledzony proces tworzenia nowych naczyń prowadzi do rozwoju wielu chorób, między innymi nowotworów, łuszczycy, zapalenia stawów, retinopatii i wielu innych [11].

### **OTYŁOŚĆ A NIEDOTLENIE NIE TKANEK**

Prawidłowa tkanka tłuszczowa jest niezwykle bogato ukrwiona i każdy adipocyt jest otoczony co najmniej jednym naczyniem krwionośnym. Jego zadania to zaopatrywanie komórki w tlen i składniki odżywcze, usuwanie produktów przemiany materii oraz regulacja wzrostu i przekazywanie informacji poprzez czynniki wzrostu i cytokiny obecne w surowicy. Konsekwencją szybkiego i nadmiernego rozrostu komórki tłuszczowej jest wydłużenie dystansu dostarczania tlenu i pożywienia. Prowadzi to do obniżenia ciśnienia parcjalnego tlenu. W odpowiedzi na hipoksję tkanka tłuszczowa produkuje czynnik indukowany hipoksją (HIF-1 $\alpha$ , *hipoxia inducible factor*). Białko to jest transportowane do jądra komórkowego i wpływa na ekspresję genów odpowiedzialnych za aktywację procesów indukujących tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Dochodzi do wzrostu ekspresji angiogennych czynników wzrostu takich jak:

czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), angiopoetyna 2, łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF, *placental growth factor*), czynnik wzrostu fibroblastów 2 (FGF2, *fibroblast growth factor 2*), wątrobowy czynnik wzrostu (HGF, *hepatocyte growth factor*) [12].

### **OTYŁOŚĆ A CZYNNIKI WZROSTU NACZYŃ**

Tkanka tłuszczowa stale ulega rozbudowie lub redukcji w zależności od sytuacji metabolicznej organizmu. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że ta elastyczność warstwy tłuszczowej jest ściśle kontrolowana dzięki jej unaczynieniu. W zależności od potrzeb proces angiogenezy można uruchomić lub powstrzymać [13]. Takie zmiany objętości łoża naczyniowego są możliwe dzięki ścisłym współzależnościom pomiędzy adipocytami a komórkami endotelialnymi. Zarówno tkanka tłuszczowa brązowa, jak i biała produkują liczne czynniki wzrostu, takie jak VEGF, FGF $\alpha$  i  $\beta$ , leptynę, a także czynniki antyangiogenne (trombospondynę 1) oraz modulatory angiogenezy — inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI, *plasminogen activator inhibitor*) i adiponektynę. Dla przykładu, preadipocyty pod wpływem integryny i PAI-1 migrują do miejsc, w których tworzone są nowe sieci naczyniowe, dzięki czemu dochodzi do równoczesnego rozwoju obu rodzajów tkanek w nowym miejscu [14]. Yamauchi i wsp. zauważyli, że prawidłowa tkanka tłuszczowa produkuje rozliczne inhibitory angiogenezy, na przykład adiponektynę, której poziom znacząco spada w otyłości, oraz że jej stężenie jest odwrotnie proporcjonalne do BMI [14].

Za aktywność angiogenną tkanki tłuszczowej w głównej mierze odpowiada VEGF. Spośród wszystkich rodzajów tej struktury największa ilość tego czynnika wzrostu jest wytwarzana w sieci [15]. Czynnik VEGF łączy się zarówno z receptorem VEGF-R1, jak i z VEGF-R2. Jednak tylko blokada VEGF-R2 umożliwia ograniczenie rozrostu tkanki tłuszczowej. Liczne substancje należące do rodziny VEGF pełnią różne funkcje w angioge-

nezie tkanki tłuszczowej: VEGF-B odpowiada za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, VEGF-C i D odpowiadają za tworzenie naczyń chłonnych [6]. Elias i wsp. zauważyli ponadto, że VEGF-A jest zaangażowany w kontrolę metabolizmu. Nasiloną ekspresja tego czynnika wzrostu zapobiega rozwojowi nadwagi i insulinooporności u myszy [16]. Do podobnych wniosków doszli Sun i wsp. Nadprodukcja VEGF prowadzi do wzrostu zużycia energii poprzez nasilenie termogenezy [17].

Leptyna wpływa na angiogenezę zarówno bezpośrednio poprzez łączenie się do swojego receptora na komórkach endotelialnych, jak i pośrednio, modulując wydzielanie VEGF, trombospondyny 1 i angiopoetyny 2 [18]. Neuropeptyd Y (NPY) to kolejny peptyd kontrolujący tworzenie tkanki tłuszczowej. Stymuluje on angiogenezę, aktywując receptor Y2 na komórkach śródbłonna. Rezystyna z kolei odpowiada za tworzenie mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i wzrost ekspresji receptorów VEGF-R1 i VEGF-R2 [6].

W warunkach przewlekłego stanu zapalnego, jakim niewątpliwie jest otyłość, produkowany jest tlenek azotu (NO). Powoduje on rozkurcz naczyń krwionośnych i zwiększenie ich przepuszczalności. Umożliwia to przenikanie komórek zapalnych i ich adhezję do śródbłonna. Komórki zapalne są również źródłem angiogennych czynników wzrostu: VEGF, angiopoetyny,  $\beta$ FGF, HGF, PDGF czy TGF $\beta$ . Wszystkie one mają działanie mitogenne na endotelium. Jak już wspomniano, kiedy tkanka tłuszczowa się rozrasta, istniejąca sieć naczyniowa staje się niewystarczająca i dochodzi do upośledzenia zaopatrzenia tkanki w tlen i składniki odżywcze. Stan niedotlenienia w tkance tłuszczowej osoby otyłej prowadzi do wytworzenia stanu zapalnego, zwłóknienia i dysfunkcji adipocytów [12].

### **OTYŁOŚĆ A INSULINOOPORNOŚĆ**

Tkanka tłuszczowa, oprócz adipocytów, składa się także z innych typów komórek, na przykład wspomnianych już komórek śródbłonna i ma-

kroflagów (ATM, *adipose tissue macrophages*). Otyłość wiąże się z infiltracją i akumulacją ATM, które wydzielają przeróżne cytokiny: TNF $\alpha$ , IL-6, MCP-1. Substancje te zaburzają fosforylację tyrozyny receptora insulinowego i doprowadzają do rozwoju insulinooporności. Makrofagi tkanki tłuszczowej zachowują się zupełnie odmiennie w zależności od tego, czy znajdują się w przerośniętej czy prawidłowej tkance tłuszczowej. W otyłości ATM mają charakter wybitnie prozapalny i produkują cytokiny zapalne, natomiast w tkance prawidłowej makrofagi działają przeciwzapalnie. W literaturze wyróżnia się dwa rodzaje makroflagów: M1 i M2. Pierwsze z nich, M1, są nastawione na produkcję cytokin prozapalnych (TNF $\alpha$  i IL-6), natomiast M2 odznaczają się wysoką aktywnością przeciwzapalną (produkcja IL-10) [19]. Zauważono również, że makrofagi zaangażowane w nasilenie procesu zapalnego charakteryzują się powierzchniowym markerem CD11c. U pacjentów zarówno otyłych, jak i szczupłych makrofagi prezentujące CD11c mają ścisły związek z rozwojem insulinooporności [20, 21].

### **WNIOSKI**

Oczywiste jest, że tkanka tłuszczowa odgrywa niezwykle ważną rolę w regulacji insulinowrażliwości i metabolizmu. Poważne zaburzenia metaboliczne, jako konsekwencja przyrostu masy ciała, pojawiają się, kiedy przekroczone zostaną możliwości magazynowania lipidów. W następstwie dochodzi do stłuszczenia wątroby i odkładania tłuszczów w tkance mięśniowej. Efektem jest niedotlenienie, stan zapalny i tkankowa oporność na insulinę [22].

Rozkład tkanki tłuszczowej, stan zapalny, produkcja cytokin w znaczący sposób podwyższają ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego i chorób sercowo-naczyniowych [23]. Szczegółowe poznanie procesów zachodzących w tkance tłuszczowej oraz zależności między nimi może umożliwić rozwój nowych strategii terapeutycznych zarówno w leczeniu chorób naczyniowych, jak i cukrzycy typu 2.

## PIŚMIENNICTWO

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Tech. Rep. Ser. 2000; 894: 1–253.
2. Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D. i wsp. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804–814.
3. Problem nadwagi i otyłości w Polsce wśród osób dorosłych: dane epidemiologiczne. Raport Głównego Urzędu Statystycznego „Stan zdrowia ludności w 2009 roku”, 2009.
4. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K. i wsp. Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20–74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63 (supl. 4): 6.
5. Schwandt P. Can we slow down the global increase of adiposity? *Int. J. Prev. Med.* 2001; 2: 115.
6. Lemoine A.Y., Ledoux S., Larger E. Adipose tissue angiogenesis in obesity. *Thromb. Hemost.* 2013; 110: 661–669.
7. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 27: 163–177.
8. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 105: 141–150.
9. Tabibiazar R., Rockson S.G. Angiogenesis and the ischaemic heart. *European Heart Journal* 2001; 22: 903–918.
10. Folkman J., Shing Y. Angiogenesis. *The Journal of Biological Chemistry* 1992; 267: 10931–10934.
11. Manjo G. Chronic inflammation. Links with angiogenesis and wound healing. *Am. J. Pathol.* 1998; 153: 1035–1039.
12. Tahergorabi Z., Khazai M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler.* 2013; 9: 247–253.
13. Cao Y. Angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Chem. Immunol. Allergy* 2014; 99: 170–179.
14. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. i wsp. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001; 7: 941–946.
15. Zhang Q.X., Magovern C.J., Mack C.A. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis. *J. Surg. Res.* 1977; 67: 147–154.
16. Elias I., Franckhauser S., Bosch F. New insights into adipose tissue VEGF-A actions in the control of obesity and insulin resistance. *Adipocyte* 2013; 2: 109–112.
17. Sun K., Wernstedt Asterholm I., Kusminski C.M., Bueno A.C., Wang Z.V., Pollard J.W. Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012; 109: 5874–5879.
18. Cohen B., Barkan D., Levy Y. Leptin induces angiopoietin-2 expression in adipose tissues. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 7697–7700.
19. Sam S., Mazzone T. Adipose tissue changes in obesity and the impact on metabolic function. *Transl. Res.* 2014; 24: S1931–5244(14)00176-5.
20. Wenworth J.M., Naselli G., Brown M.T. Pro-inflammatory CD11c1 CD2061 adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes* 2010; 59: 1648–1656.
21. Tao T., Li S., Zhao A., Yanyun Z., Liu W. Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovaries syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167: 705–713.
22. Corvera S., Galeakman O. Adipose tissue angiogenesis: Impact on obesity and type 2 diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1842: 463–472.
23. Wronkowitz N., Romacho T., Sell H., Eckel J. Adipose tissue dysfunction and inflammation in cardiovascular disease. *Front. Horm. Res.* 2014; 43: 79–92.