

Justyna Pawłowska,
Jacek M. Witkowski,
Ewa Bryl

Katedra i Zakład Fizjopatologii
Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Zespół metaboliczny — aktualny stan wiedzy o przyczynach i patomechanizmach

STRESZCZENIE

Nadwaga i otyłość stały się w XXI wieku „plagą cywilizacyjną”, mającą istotny wpływ na rozwój wielu przewlekłych chorób. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się udziałowi tkanki tłuszczowej jako źródła substancji aktywnych biologicznie, nazywanych adipokiny. W świetle tych badań, adipocyt okazał się bardzo aktywnym graczem w patogenezie zespołu metabolicznego (ZM). Zespół metaboliczny jest także związany z insulinopornością (IR, *insulin resistance*), niezależnie od występowania otyłości. W artykule przedstawiamy poglądy na patomechanizm ZM, rozważając obydwa typy ZM: z otyłością i bez otyłości, ale z insulinopornością. Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich lat spowodowały powstanie nowej koncepcji etiologii ZM, która łączy otyłość i insulinoporność, znajdując wspólny mianownik, czyli stan zapalny.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 4, 278–291

słowa kluczowe: zespół metaboliczny, patomechanizm, adipokiny, insulinoporność, stan zapalny

PRZYCZYNY I PATOMECHANIZM ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Od samego początku wśród badaczy poszukujących przyczyn i patomechanizmów zespołu metabolicznego dokonał się podział na dwa „obozy”: pierwszy z nich uznał, że główną przyczyną ZM jest otyłość, a drugi — skupił uwagę na insulinoporności. Obydwa wymienione czynniki etiologiczne ZM wiążą się z czynnikami środowiskowymi i osobniczymi, takimi jak: wysokokaloryczna, aterogenna dieta, brak aktywności fizycznej, wiek, płeć, uwarunkowania etniczne i rasowe.

Wpływ tych ostatnich jest widoczny zwłaszcza przy ocenie otyłości. Podane przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (IDF, *International Diabetes Federation*) kryterium oceny otyłości centralnej podaje wartość obwodu pasa — 94 cm dla mężczyzn i 80 cm dla kobiet. Liczby te dotyczą jednak tylko populacji europejskiej; dla ludności azjatyckiej wartość jest obniżona do 80 cm dla mężczyzn. Dla społeczności amerykańskiej kryteria otyłości są „swobodniejsze”, gdyż zezwalają na posiadanie „aż” 102 cm w pasie u mężczyzn i 88 cm u kobiet.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Ewa Bryl
Katedra i Zakład Fizjopatologii
Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk
e-mail: ebryl@amg.gda.pl

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897-3590

ZESPÓŁ METABOLICZNY Z OTYŁOŚCIĄ

■ Rola tkanki tłuszczowej w patogenezie zespołu metabolicznego

Tkanka tłuszczowa, niezależnie od jej rodzaju, stanowi magazyn lipidów i pełni funkcję izolacyjną. W adipocytach są obecne 2 rodzaje czynników transkrypcyjnych — receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) i białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (SREBP, *sterol responsive element binding protein*). Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów to receptory jądrowe, które są aktywowane po połączeniu z ligandami — wolnymi kwasami tłuszczowymi (FFA, *free fatty acid*) i eikozanoidami (metabolitami kwasu arachidonowego). Wyróżniamy formy PPAR α , δ i γ , z których PPAR α są obecne w hepatocytach, kardiomiocytach, mięśniach szkieletowych, nerkach i za ich pośrednictwem zachodzi proces β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Podobnie w tkance tłuszczowej działa także PPAR δ . Receptorom PPAR γ przypisywany jest największy udział w rozwoju otyłości, a przez to także ZM. Głównym miejscem występowania receptorów PPAR γ są adipocyty, wątroba i komórki mięśniowe. Rola PPAR γ polega na stymulacji proliferacji prekursorów komórek tłuszczowych (adipogenezy), stymulacji produkcji trójglicerydów (lipogenezy); odpowiadają także za regulację insulinowrażliwości.

Zgodnie z najnowszą wiedzą, rola adipocytów jest znacznie szersza niż do tej pory sądzono. Są to komórki bardzo aktywne metabolicznie, wykazują znaczną aktywność sekrecyjną, produkując liczne adipokiny i cytokiny. Ta ich aktywność warunkuje bezpośrednio uczestnictwo adipocytów w patogenezie zespołu metabolicznego (patrz: aktywność metaboliczna tkanki tłuszczowej).

Rozpatrując rolę tkanki tłuszczowej w ZM, trzeba mieć na uwadze zarówno zmiany w liczbie adipocytów, jak też zmiany lokalizacji (dystrybucji) tkanki tłuszczowej.

Ilość tkanki tłuszczowej

Badania wykazały, że otyłość prowadzi do zwiększenia liczby (hiperplazja) i rozmiarów adipocytów (hipertrofia), co w przełożeniu na definicję otyłości nazywane jest otyłością hiperplastyczną i hipertoficzną. To z kolei ma wpływ na składowe ZM-IR (insulinooporność), nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię, m.in. poprzez wpływ na zmiany w wydzielaniu adipokin, jak wspomniano wyżej, pełniących istotną rolę w etiologii ZM [1, 2].

Lokalizacja tkanki tłuszczowej

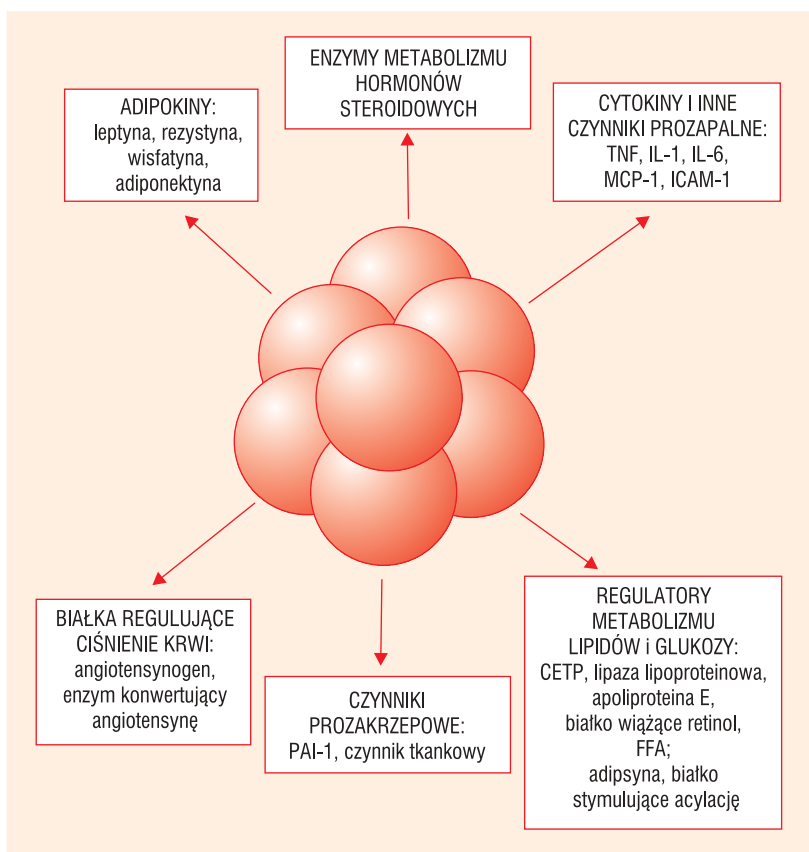
Drugim, ważnym problemem jest lokalizacja tkanki tłuszczowej, od której również zależy rozwój składowych ZM [3]. Wśród zwolenników teorii „otyłościowej” istnieje konflikt dotyczący znaczenia lokalizacji tkanki tłuszczowej czy też rodzaju otyłości zaangażowanej w rozwój ZM. Większość badaczy twierdzi, że podłożem zmian w ZM jest tkanka tłuszczowa trzewna oraz towarzyszący jej proces zapalny [4]. Ilość tkanki tłuszczowej trzewnej, czyli tkanki śródbrzuszej położonej wewnątrztrzewnowo znacznie silniej niż ilość brzusznej tkanki tłuszczowej podskórnej koreluje ze stanem zapalnym — m.in. stężeniami białka chemoaktywnego (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*) i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [5]. Wykazano również, że ilość tkanki tłuszczowej trzewnej koreluje z narastaniem IR i nadciśnieniem, a także z niekorzystnymi zmianami parametrów gospodarki lipidowej. Inni badacze uważają, że znaczącą rolę w ZM może odgrywać tkanka tłuszczowa podskórna, związana z otyłością brzuszna [6]. W badaniu wykorzystującym technikę tomografii komputerowej dokonano podziału tkanki tłuszczowej podskórnej brzusznej na *depot* głęboki oraz powierzchniowy i na tej podstawie wykazano, że ta pierwsza koreluje z IR stwierdzaną na podstawie badania kłamrą metaboliczną, z nadciśnieniem i dyslipidemią. Należy podkreślić, że metoda tomografii



Otyłość prowadzi do zwiększenia liczby i rozmiarów adipocytów, co nazywane jest otyłością hiperplastyczną i hipertoficzną



Ilość tkanki tłuszczowej trzewnej koreluje z narastaniem IR i nadciśnieniem, a także z niekorzystnymi zmianami parametrów gospodarki lipidowej



Rycina 1. Zestawienie związków uwalnianych z adipocytów i ich funkcji
 TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworu; MCP (*monocyte chemotactic protein*) — białko chemotaksji monocytów; IL — interleukina; ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule*) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*) — inhibitor aktywatora plazminogenu; CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) — białko transportujące estry cholesterolu; FFA (*free fatty acid*) — wolne kwasy tłuszczowe

komputerowej umożliwia dokładny pomiar ilości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, a tym samym, dokładną analizę stopnia otyłości, czego z pewnością nie da się osiągnąć pomiarami antropometrycznymi. Z drugiej strony, inne badania wykazały, że liposukcja tłuszczowej tkanki podskórnej brzusznej nie wpłynęła znacząco na zmianę wrażliwości na insulinę, normalizację ciśnienia krwi, stężenia lipidów czy glukozy, czyli na wielkości parametrów związanych z ZM [7]. Jak wytłumaczyć tę sprzeczność wyników? Zestawiając zmiany liczby adipocytów z lokalizacją tkanki tłuszczowej, wykazano, że tkanka tłuszczowa trzewna odgrywa znaczącą rolę w rozwoju ZM nawet przy prawidłowej masie ciała, natomiast tkanka tłuszczowa podskórna brzuszna może pełnić taką rolę, ale

tylko u osób o prawidłowej masie ciała; autorzy tych badań podkreślają, że rozmieszczenie tkanki tłuszczowej jest ważniejsze w rozwoju ZM niż zmiany jej ilości, niż sama otyłość [8].

Aktywność metaboliczna tkanki tłuszczowej

W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na funkcję immunologiczno-metaboliczno-endokrynną tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej [9]. Wykazano, że tkanka tłuszczowa może wpływać na powstanie ZM poprzez wydzielane przez nią substancje, zwane adipokinami, a także liczne enzymy, czynniki wzrostu i cytokiny [10], zestawione na rycinie 1.

Związki te uczestniczą w regulacji wielu procesów metabolicznych związanych z gospodarką węglowodanową, lipidową, procesami krzepnięcia, a także w regulacji odczuwania głodu czy sytości na poziomie ośrodkowego układu nerwowego [11]. Otyłość i towarzysząca jej dysfunkcja adipocytów głównie wiąże się z hipersekrecją adipokin, która z kolei koreluje z ilością tkanki tłuszczowej i zwiększonym indeksem masy ciała (BMI, *body mass index*) [10]. Adipokinom przypisuje się ważną rolę etiologiczną w rozwoju IR, stanu zapalnego, dyslipidemii, zakrzepowości, czyli stałych składowych ZM. Wiedza na temat poszczególnych adipokin cały czas rośnie. Warto przyrzeć się właściwościom i funkcjom niektórych cytokin (zwłaszcza prozapalnych) i adipokin, uważanych za istotne dla patomechanizmu ZM.

Czynnik martwicy nowotworów

Jest to cytokina produkowana głównie przez makrofagi oraz w znacznie mniejszych ilościach przez inne komórki, m.in. fibroblasty, neutrofile, limfocyty, a także przez adipocyty. Wykazano, że ekspresja czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), jak i jednego z jego receptorów, jest podwyższona w tkance tłuszczowej osób otyłych [12], co przekłada się na związek między tą eks-

presją a wskaźnikiem otyłości BMI. Tej cytokinie przypisuje się rolę łączącą otyłość z IR oraz cukrzycą typu 2 [12, 13]. Badając efekt działania TNF na komórki trzustki w modelu zwierzęcym, wykazano, że w komórkach tych doszło do zahamowania sekrecji insuliny pod wpływem stymulującej fizjologicznie glukozy [14]. Jako mechanizm tego działania TNF, proponuje się wpływ na proces transdukcji sygnału insulinowego, a ściślej na białka substratowe receptorów insulinowych, czego konsekwencją ma być powstanie IR [10]. Nadmiar TNF może również prowadzić do rozwoju nadciśnienia poprzez wpływ na stan śródbłonna naczyniowego (m.in. hamowanie syntezy tlenku azotu) [10, 11]. Dodatkowo, TNF moduluje ekspresję i produkcję innych adipokina, takich jak IL-6, leptyny i adiponektyny, a także poziom aktywności PPAR γ [15], a więc może pełnić centralną rolę wśród innych adipokina. Warto zauważyć, że podwyższona ekspresja TNF w tkance tłuszczowej nie musi się przekładać na zwiększenie poziomu cytokiny na obwodzie, co wskazuje na jej działania parakryne, a nie endokryne [16]. Niektóre prace badawcze znalazły związek między polimorfizmem genu TNF, masą ciała a IR [17], co wskazuje na ważny udział czynnika genetycznego w genezie ZM.

Interleukina 6

Interleukina 6 (IL-6) jest cytokiną o pleiotropowym działaniu, produkowaną przez wiele komórek układu immunologicznego, komórki endotelialne, fibroblasty, jak również adipocyty. Wykazano, że aż 1/3 krążącej na obwodzie cytokiny pochodzi z adipocytów [18], podkreślając tym samym możliwość systemowego działania tej cytokiny produkowanej przez tkankę tłuszczową. Z tego względu rola IL-6 może przewyższać rolę TNF, w przypadku, kiedy ich źródłem jest adipocyt, gdyż ta ostatnia cytokina ma wówczas działanie lokalne [18]. Podobnie, jak w przypadku TNF, znaleziono związek

między wielkością otyłości, określoną przez procentową zawartość tkanki tłuszczowej a poziomem IL-6 mierzonym w obwodzie [19]. Dodatkowo, znaleziono korelację pomiędzy osoczowym stężeniem IL-6 a wielkością IR określoną za pomocą wskaźnika oporności insulinowej na czczo (FIRI, *fasting insulin resistance index*), jak również stężeniem insuliny i wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [10]. Zaproponowanym mechanizmem działania IL-6 na powstanie IR jest jej oddziaływanie na ekspresję czynnika sygnalizacyjnego receptora insulinowego [20]. Istnieje również możliwość ingerencji IL-6 w funkcje naczyń krwionośnych i jej wpływu na syntezę tlenku azotu przez śródbłonek, a tym samym na regulację ciśnienia krwi [10].

Podobnie jak w przypadku TNF, znaleziono związek pomiędzy pewnym polimorfizmem w genie IL-6 a IR czy też parametrami gospodarki węglowodanowej [21].

Leptyna

Adipocyty wydzielają leptynę pod wpływem insuliny; jej aktywność prowadzi do wzrostu oksydacji lipidów w wątrobie i lipolizy w mięśniach szkieletowych i adipocytach [22]. Podobnie jak w przypadku innych adipokina, ilość leptyny może odzwierciedlać masę tłuszczową i jest ona wysoka u osób otyłych [23]. Leptyna może wpływać na wiele procesów poprzez działanie lokalne (w tkance tłuszczowej), jak również poprzez oddziaływanie centralne na niektóre ośrodki mózgowie.

Na modelu zwierzęcym wykazano, że leptyna poprzez zwiększanie ekspresji czynnika PPAR α wpływa na zwiększenie procesu β -oksydacji [24], zaburzenie działania tej adipokiny prowadzi do ektopowej akumulacji TG (triglicerydy) w tkankach narządów obwodowych (m.in. w wątrobie).

Rola leptyny w regulacji ciśnienia krwi nie została do końca wyjaśniona i z pewnością jest złożona, gdyż w badaniach *in vitro* na ludzkich komórkach śródbłonna wykaza-

**”
Stężenie leptyny
stanowi dobry marker
powikłań naczyniowych,
pozwalający
prognozować
ich wystąpienie
w otyłości bez względu
na inne markery ZM**

no z jednej strony, że ma ona działanie relaksacyjne poprzez stymulację uwalniania tlenku azotu, a z drugiej, że poprzez zwiększenie ekspresji endoteliny 1 ma działanie presyjne. To ostatnie jest także wzmocnione przez działanie leptyny na współczulny układ nerwowy [25, 26].

W badaniach *in vitro* na liniach komórkowych wykazano, że leptyna może również wpływać na makrofagi, zwiększając aktywność acetylotransferazy acetylo-CoA-cholesterolowej, a zmniejszając aktywność lipazy. Tym samym, obniżając hydrolizę estrów cholesterolu i warunkując powstanie komórek piankowatych typowych dla blaszek miażdżycowych [27].

Wykazano również, że leptyna wpływa na proces angiogenezy poprzez wpływ na ekspresję metaloproteinaz i tkankowego inhibitora metaloproteinaz [28], co wykazano w badaniu *in vivo* na modelach zwierzęcych oraz *in vitro* na ludzkich komórkach endotelialnych i aortalnych komórkach mięśniowych.

W końcu na dużej grupie ludzi wykazano, że stężenie leptyny stanowi dobry marker powikłań naczyniowych, pozwalający prognozować ich wystąpienie w otyłości bez względu na inne markery ZM [29].

Centralne działanie leptyny polega na hamowaniu sekrecji jednego z najsilniejszych związków oreksygenicnych (neuropeptyd Y) oraz na stymulacji sekrecji anoreksygenicznej proopiomelanokortyny (POMC, *pro-opiomelanocortin*), co zmniejsza apetyt. Głównym miejscem działania leptyny w ośrodkowym układzie nerwowym jest jądro łukowate podwzgórza, w którym wykazano obecność receptorów dla tej adipokiny i zależnej od nich ścieżki sygnałowej aktywującej czynnik transkrypcyjny STAT3 [23, 30]. W otyłości mamy do czynienia z przewagą uczucia głodu, pomimo że otyłości towarzyszy zwiększenie ilości leptyny; można to tłumaczyć zaburzeniem jej hamującego działania związanego z apetytem,

czyli leptynoopornością [31]. Przypuszcza się, że u osób otyłych następuje upośledzenie transportu leptyny do mózgu lub zmniejszenie ekspresji jej receptora w podwzgórzu [32]. Z drugiej strony, wpływ leptyny na zwiększenie ciśnienia krwi jest natomiast zachowany u osób otyłych, co świadczy, że leptynooporność u osób otyłych jest selektywna [33].

Wyniki najnowszych badań wykazały, że leptyna obecna w mleku matki kształtuje ośrodek związany z naszymi zachowaniami żywieniowymi tylko w okresie noworodkowym, co może mieć wpływ na skutki objadania się w wieku starszym. Na modelach zwierzęcych wykazano, że podawanie leptyny matce podczas ciąży i laktacji działało zapobiegawczo na rozwinięcie otyłości u potomstwa karmionego dietą wysokotłuszczową, w wyniku zachowanej równowagi energetycznej [34].

Adiponektyna

Adiponektyna pełni rolę przeciwzapalną, przeciwmiażdżycową i chroniącą przed powstaniem cukrzycy, a więc wykazuje przeciwstawne do innych działanie w patomechanizmie ZM [35, 36]. Adiponektyna działa poprzez zahamowanie procesu glukoneogenezy w wątrobie, zwiększenie wychwyty glukozy przez mięśnie szkieletowe, zwiększenie utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach i wątrobie oraz zwiększenie produkcji ATP w mitochondriach [37]. Wyróżnia się dwa rodzaje receptorów adiponektyny: AdipoR1 i AdipoR2, z których pierwszy jest aktywny głównie w adipocytach i komórkach mięśniowych, a drugi — w komórkach wątroby [37, 38].

Zakładając, że otyłości towarzyszy hipertrofia i/lub hiperplazja adipocytów, można się spodziewać zwiększenia ilości także tej adipokiny, a tym samym nasilenia jej dobroczynnego działania. Niedawne badania wykazały jednak, że ekspresja receptorów adiponektyny w przypadku otyłości i IR jest obniżona [37, 38], co prawdopodobnie niwe-

luje efekt wzrostu jej produkcji. Dodatkowo wykazano, że cukrzyca typu 2 i ZM, a także IR i otyłość towarzyszy zmniejszenie stężenia adiponektyny we krwi [39–41]. Na podstawie tych doniesień można przypuszczać, że w ZM występuje zjawisko oporności na działanie adiponektyny lub też jej zmniejszona sekrecja.

Wyniki badań nad przeciwniażdżycową rolą adiponektyny są sprzeczne. Niektóre z nich potwierdziły, że wyższe stężenie adiponektyny było związane z mniejszym ryzykiem zawałów serca u osób bez wcześniejszego rozpoznania choroby niedokrwiennej serca [42]. Według innych opracowań, mniejsze stężenie adiponektyny we krwi koreluje z mniejszym ryzykiem wystąpienia przypadków sercowo-naczyniowych w przyszłości, co autorzy tłumaczą brakiem antyaterogennej funkcji adiponektyny w przypadku pacjentów już z zaawansowanymi chorobami naczyniowymi [39], którzy byli objęci tym badaniem. Nie dokonano w tym doświadczeniu analizy receptorów dla adiponektyny, by stwierdzić możliwość wystąpienia oporności na jej działanie. W przypadku roli adiponektyny w cukrzycy typu 2 w wieloletnim badaniu pokazano, że osoby z wyższym stężeniem adiponektyny były mniej podatne na rozwój choroby, podkreślając tym samym jej ochronne działanie [40].

Wykazano, że im wyższe stężenie adiponektyny, tym wyższe wartości parametrów metabolicznych i lipidowych, takich jak: wskaźnik insulinowrażliwości QUICKI (*quantitative insulin-sensitivity check index*), stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high density lipoproteins*), natomiast niższe: stężenie glukozy, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej czy pomiar obwodu pasa [43]. Podkreśleniem związku pomiędzy adiponektyną a IR mogą być wyniki badań ukazujące, że poziom tej adipokiny był znacznie obniżony u kobiet z zespołem policystycznych jajników i nadwagą [44].

Adiponektyna może brać również udział w regulacji ciśnienia krwi. Prace badawcze wykazały, że pacjenci z nadciśnieniem zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym charakteryzują się znacznie niższym stężeniem adiponektyny niż grupa o podobnej masie ciała i prawidłowym ciśnieniu krwi [45]. Możliwy mechanizm działania tej adipokiny na regulację ciśnienia krwi to wpływ na wazoaktywną czynność śródbłonna naczyń krwionośnych, gdyż wykazano związek między obwodowym stężeniem adiponektyny a odpowiedzią rozkurczową pod wpływem nitrogliceryny [46].

Wciąż dyskutuje się o dokładnym mechanizmie działania adiponektyny w ZM, a także możliwości przekraczania bariery krew/mózg i oddziaływania bezpośrednio na ośrodki mózgowie [47].

Podobnie jak w przypadku omówionych wyżej cytokin, dla adiponektyny również znaleziono zarówno związek pomiędzy polimorfizmem w jej genie a częstością jego występowania u pacjentów z ZM, jak i jego związek ze stężeniem adiponektyny we krwi [48].

W poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie, czy hipoadiponektynemia jest przyczyną czy wynikiem otyłości i IR, zauważono, że obniżone stężenie adiponektyny jest pośrednikiem między otyłością a jej „centrum”, czyli tkanką tłuszczową a narządami obwodowymi odpowiedzialnymi za stan IR (głównie mięśniami szkieletowymi i wątrobą) [47]. W tym zestawieniu zmiany stężenia czy też działania leptyny wydają się mieć istotniejszą rolę w ZM, gdyż indukują skutki otyłości w narządach obwodowych, a dodatkowo mają wpływ na centralny ośrodek regulujący stan głodu, wpływając w ten sposób na otyłość.

Na modelu zwierzęcym wykazano dobroczynny wpływ adiponektyny na odkładanie TG w adipocytach i zmniejszenie ich ilości w narządach takich, jak wątroba czy mięśnie, co poprawia ich wrażliwość na insulinę [49]. W przypadku otyłości i ZM dochodzi

Można przypuszczać, że w ZM występuje zjawisko oporności na działanie adiponektyny lub też jej zmniejszona sekrecja

**”
Dzięki ograniczeniu
liczby dostarczanych
kalorii i zwiększeniu
ćwiczeń fizycznych,
u osób otyłych z ryzykiem
choroby metabolicznej
następuje obniżenie
stężenia TNF,
IL-6, leptyny**

jednak do lipotoksyczności i następuje odkładanie lipidów w wątrobie, mięśniach szkieletowych, sercu i nerkach, które fizjologicznie są narządami o niskim wewnątrzkomórkowym magazynie lipidowym. Proces ten można powiązać z brakiem zmniejszenia stężenia TG w narządach obwodowych w wyniku hipoadiponektynemii. Depozyt tłuszczu w wielu narządach niesie za sobą groźne skutki. Ektopowe odkładanie tkanki tłuszczowej w wątrobie może prowadzić do jej stłuszczenia [50], w trzustce — do apoptozy komórek beta, sprzyjającej rozwojowi cukrzycy, a w sercu — do nekrozy kardiomiocytów [51, 52].

Dzięki ograniczeniu liczby dostarczanych kalorii i zwiększeniu ćwiczeń fizycznych, u osób otyłych z ryzykiem choroby metabolicznej następuje obniżenie stężenia TNF, IL-6, leptyny, a zwiększenia stężenia adiponektyny we krwi, co podkreśla rolę tych adipokiny w otyłości [53]. Wykazano także, że ekspresja receptorów adiponektyny ulega zwiększeniu po wysiłku fizycznym [54]. Te obserwacje częściowo wyjaśniają dobroczynny wpływ wysiłku fizycznego, przeciwdziałający otyłości.

ZESPÓŁ METABOLICZNY BEZ OTYŁOŚCI

■ Insulinooporność

Na wstępie warto przypomnieć, że insulina zwiększa transport glukozy do wnętrza komórek efektorowych, w tym adipocytów. Obniża to stężenie glukozy we krwi oraz hamuje lipolizę w tkance tłuszczowej, wpływa na zwiększenie transportu FFA z krążących lipoprotein do tkanek, zmniejszając tym samym ich stężenie w krążeniu, a w warunkach wzrostu stężenia glukozy, kieruje procesami lipogenezy [55]. Na tym rola insuliny się nie kończy; hormon ten m.in. reguluje również ciśnienie krwi poprzez wpływ na sekrecję tlenu azotu [56]. Działanie insuliny jest uwarunkowane poprzez specjalne receptory o funkcji kinazy tyrozynowej, stąd efektorowym mechanizmem działania

insuliny są procesy fosforylacji odpowiednich białek, w tym głównie PI3K (kinaza fosfoinozytolu 3), głównego efektoru insuliny.

Insulinooporność jest to stan, w którym tkanki zależne od insuliny nie odpowiadają na jej obecność, pomimo często zwiększonego jej stężenia — hiperinsulinemii. Istnienie hiperinsulinemii towarzyszącej IR jest wynikiem braku jej działania, a tym samym, jest próbą kompensacji.

Konsekwencją IR w mięśniach jest zaburzenie przezbłonowego transportu glukozy [57], w wątrobie natomiast stan ten manifestuje się zwiększeniem glukoneogenezy z lub bez zmniejszenia glikogenu [58]; w adipocytach natomiast występuje obniżony wychwyty glukozy [59].

Druga grupa badaczy, poszukująca przyczyn ZM, upatrująca ich w insulinooporności, przeczy roli otyłości w powstaniu ZM. Pokazuje, że IR może występować bez otyłości, tak jak wśród mieszkańców Azji Południowej [60]. Dokładne badania tej populacji pokazały, że charakteryzuje ją zaburzenie w metabolizmie adipocytów — zwiększenie stężenia leptyny i FFA, a zmniejszenie adiponektyny, niezależnie od stanu otyłości. Wyniki tych badań dowodzą możliwości istnienia IR oraz ZM bez otyłości. Przyczyny występowania takiej charakterystyki u tej grupy etnicznej nie są znane. Można by ich poszukiwać w uwarunkowaniu genetycznym czy też w azjatyckiej charakterystyce żywieniowej niepowodującej powstania otyłości, lecz niechroniącej przed powstaniem zaburzeń metabolizmu adipocytów. Te wyniki powinny również uczulić na istotność zmian stężenia adiponektyny i FFA w powstaniu ZM.

Potwierdzeniem nadrzędnej roli IR nad otyłością jest możliwość jej wpływu na składowe ZM. Fulop i wsp. przedstawiają dowody, że IR wpływa nie tylko na zaburzenie metabolizmu glukozy, ale również może prowadzić do dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, stanu prozakrzepowego i prozapalnego. To z kolei ma wpływ na proces powsta-

nia cukrzycy typu 2 i choroby sercowo-naczyniowej. Autor podkreśla, że IR to główna przyczyna powstania ZM, ale jednocześnie zauważa, że nie jedyna, uważając, że IR, jak również otyłość, mogą razem lub też osobno wpływać na powstanie ZM [55].

Czy można połączyć te dwie składowe ZM — otyłość i IR — tak, aby miały równorzędny wpływ na patogenezę ZM? W tym przypadku znowu ważną rolę należy przypisać lokalizacji tkanki tłuszczowej i zwrócić uwagę na rodzaj otyłości, będącej wynikiem rozmieszczenia tej tkanki. Zostało udowodnione, że akumulacja tkanki tłuszczowej w części brzusznej silnie koreluje z wartością IR, jednakże niezależnie od otyłości całkowitej [61]. Okazuje się, że otyłość w ZM otyłości nierówna... Istnieje znacząca różnica między otyłością jako nadwagą całkowitą a nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w górnej części ciała. To właśnie ta ostatnia na podstawie przytoczonych wyników badań może odgrywać znaczącą rolę łączącą IR z otyłością i powstaniem ZM [62]. Pamiętać także należy o tym, że dostępne parametry antropometryczne oceniające otyłość nie zawsze jednoznacznie wykazują istnienie ZM. W tym przypadku najlepszą metodą pomiaru otyłości byłaby tomografia komputerowa i dokładna ocena ilości tkanki tłuszczowej podskórnej i wisceralnej.

Warto przy tej okazji wspomnieć o dwóch grupach „pośrednich” w ZM: pierwsza z nich to ludzie metabolicznie zdrowi, ale otyli (MHO, *metabolically healthy but obese*), a druga — to grupa o prawidłowej masie ciała z nieprawidłowościami związanymi z otyłością (MONW, *metabolically obese, normal-weight*); średnio każda z nich stanowi 20% populacji [63]. Pierwsza z wymienionych grup to „szczęśliwcy”, gdyż pomimo znacznej masy tłuszczowej, ocenionej pomiarami antropometrycznymi, charakteryzują się prawidłowym profilem metabolicznym, w tym prawidłową wrażliwością na insulinę. Autorzy tłumaczą ten fakt możliwością ist-

nienia niskiej zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej u tej grupy.

Druga grupa to „metabolicznie otyli”, lecz o prawidłowej masie ciała ocenionej na podstawie wartości BMI. Ta grupa charakteryzuje się wysokim ryzykiem zachorowania na cukrzycę, choroby sercowo-naczyniowe, czyli na ZM. Można to tłumaczyć obecnością znacznej zawartości tłuszczowego depozytu trzewnego, który w tym przypadku nie ma przełożenia na wartość BMI. Podział ten wskazuje na istotną cechę otyłości, a mianowicie na jej heterogenność i wbrew istniejącemu przekonaniu, problemy z jej oceną za pomocą dostępnych parametrów antropometrycznych.

■ **Wolne kwasy tłuszczowe**

Wyniki badań ukazujące istnienie ZM bez otyłości wskazały, że istotną rolę mogą odgrywać wolne kwasy tłuszczowe, których stężenie jest podwyższone u chorych. Zwiększeniu trzewnej masy tłuszczowej towarzyszy zwiększona lipoliza, a tym samym, podwyższone uwalnianie FFA. Również obecności IR w adipocytach towarzyszy zwiększona lipoliza. Kwasy przechodzą do wątroby, gdzie powstają lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*). Zwiększone stężenie FFA z kolei hamuje wydzielanie insuliny, co obserwowane jest jako końcowy skutek IR. Może prowadzić to do apoptozy komórek beta [64].

Ważną funkcję w tym mechanizmie pełni białko transportujące estry cholesterolu (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) odpowiedzialne za przenoszenie estrów cholesterolowych z HDL na lipoproteiny bogate w apolipoproteinę B. Prowadzi to do zwiększenia uwalniania HDL bogatych w TG, które w krążeniu bardzo szybko ulegają hydrolizie [65]. Zwiększenie stężenia VLDL i TG w otyłości podnosi działanie CETP. Powstają VLDL o zwiększonej zawartości estrów cholesterolu, HDL i LDL (*low density lipoproteins*) o zwiększonej zawartości TG [66].



Zwiększeniu trzewnej masy tłuszczowej towarzyszy zwiększona lipoliza, a tym samym, podwyższone uwalnianie FFA

”
Stan zapalny
łączy otyłość z chorobą
sercowo-naczyniową
o podłożu miażdżycowym
i cukrzycą typu 2

Małe gęste lipoproteiny LDL, czyli frakcja LDL o małej zawartości estrów cholesterolu i dużej TG mają właściwości aterogenne [66]. Powyższy mechanizm znakomicie przedstawia wpływ tkanki tłuszczowej, jak również pośrednio IR na proces aterogeny.

ROLA MAKROFAGÓW W ZM

Otyłości przypisuje się stan przewlekłego zapalenia o niskim stopniu (LGI, *low grade inflammation*) [67]. Stan zapalny łączy otyłość z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym i cukrzycą typu 2 [68]. Podkreśleniem roli stanu zapalnego w ZM, jest zwiększenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny i zmniejszenie stężenia glukozy, insuliny, cholesterolu całkowitego, TG i stężenia CRP po podawaniu salicylanów [69, 70].

Coraz więcej badaczy uznających stan zapalny za główny patomechanizm ZM, poszukuje źródła etiologicznego w makrofagach. Okazało się, że podczas otyłości dochodzi do infiltracji makrofagów do tkanki tłuszczowej i to one są główną przyczyną powstania stanu zapalnego w otyłości [67]. Pomiędzy tymi komórkami zachodzi ścisła zależność — makrofagi mogą wpływać na ekspresję genów w adipocytach, a adipocyty na ekspresję genów w makrofagach, w tym głównie PPAR γ , TNF, IL-6 [71]. Wydaje się więc, że adipocyty inicjują proces zapalny, a makrofagi go nasilają poprzez ich infiltrację do tkanki tłuszczowej i zmianę w niej ekspresji cytokin [72].

Najlepszym dowodem łączącym makrofagi z otyłością jest różnica pomiędzy liczbą makrofagów w tkance tłuszczowej osób szczupłych i grubych. Obecność makrofagów w adipocytach jest znacznie większa w tkance osób „cięższych” niż szczupłych, a ich liczba zmniejsza się wraz z obniżeniem wagi ciała, a tym samym tkanki tłuszczowej [73]. Dodatkowo wykazano, że stopień infiltracji makrofagów do tkanki tłuszczowej pozytywnie koreluje ze stężeniem glukozy i insuliny we krwi, a odwrotnie z wartością wskaźnika

QUICKI [74]. Na tej podstawie można wnioskować, że IR również może odgrywać znaczącą rolę w procesie zapalnym w tkance tłuszczowej i przy obecności stanu IR należałoby się spodziewać zwiększenia infiltracji makrofagów do adipocytów.

Dodatkowo, istnieje znaczna różnica pomiędzy stopniem infiltracji makrofagów a rodzajem tkanki tłuszczowej. Wyniki badań pokazały, że makrofagi częściej przechodzą do tkanki trzewnej niż podskórnej [74]. Omawiając mechanizm łączący otyłość i infiltrację makrofagów, należy zwrócić uwagę na rolę FFA w tej zależności. Otyłości towarzyszy zwiększenie uwalniania FFA, które prowadzi do aktywacji makrofagów poprzez ich specyficzne receptory. To z kolei wpływa na ekspresję genów uczestniczących w stanie zapalnym poprzez jądrowy czynnik transkrypcyjny NF κ B [75]. W badaniach na zwierzęcych liniach komórkowych wykazano, że FFA mogą wpływać na sekrecję TNF przez makrofagi, co prowadzi do zwiększenia syntezy IL-6 przez adipocyty [76]. Badania na modelach zwierzęcych pokazały, że egzogenna leptyna może regulować ekspresję cytokin, takich jak TNF i IL-6 w makrofagach oraz zwiększać ich aktywność fagocytarną. To z kolei wskazuje na możliwość istnienia ważnej immunomodulującej roli leptyny [77].

STRES OKSYDACYJNY A OTYŁOŚĆ

Dodatni bilans energetyczny towarzyszący otyłości przyczynia się do powstania szeroko pojętego stresu w komórce, produkcji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i powstania stanu zapalnego, który z kolei wpływa na pozostałe komponenty ZM [78]. Wykazano związek pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej a stresem oksydacyjnym i zawartością ROS w adipocytach, które z kolei wpływają na powstanie stanu zapalnego [79] oraz IR [80].

Na szczególne wyróżnienie zasługuje obecność stresu związanego z retikulum

endoplazmatycznym (ER, *endoplasmic reticulum*). Badania na myszach pokazały, że adipocyty zwierząt karmionych dietą bogatą tłuszczową charakteryzowały się zwiększonym stresem ER w porównaniu z tymi komórkami zwierząt karmionych dietą normalną. Zgodnie z opinią, że w tkance tłuszczowej osób otyłych występuje stan stresu, przemawia również obecność zwiększonej zawartości ROS, a mechanizmem łączącym otyłość z większą zawartością ROS są FFA, które wpływają na aktywację oksydazy postaci zredukowanej fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*) [79]. Dodatkowo wykazano, że istnieje ścisła zależność pomiędzy stanem zapalnym a stresem ER w adipocytach osób otyłych. Zaproponowano, że stres związany z ER może być wywołany przez stan zapalny i w adipocytach [80], jak również w komórkach trzustki [11] może wywoływać zjawisko apoptozy.

PODSUMOWANIE

Fulop i wsp. próbują równoważyć funkcję IR i otyłości centralnej w ZM twierdząc, że IR, jak również otyłość centralna, mogą, razem, jak i osobno, wpływać na powstanie ZM [55]. Inni autorzy stwierdzili, że otyłość może być odpowiedzialna za powstanie IR, hipoadiponektynemii i zaburzenia wydzielania czynników prozapalnych, co łącznie wpływa na powstanie ZM [81].

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich lat spowodowały uformowanie się trzeciego „obozu” poszukującego etiologii ZM, który właściwie wiąże dwa poprzednie, podkreślając występowanie procesu zapalnego w ZM, który łączy otyłość z IR i miażdżycą.

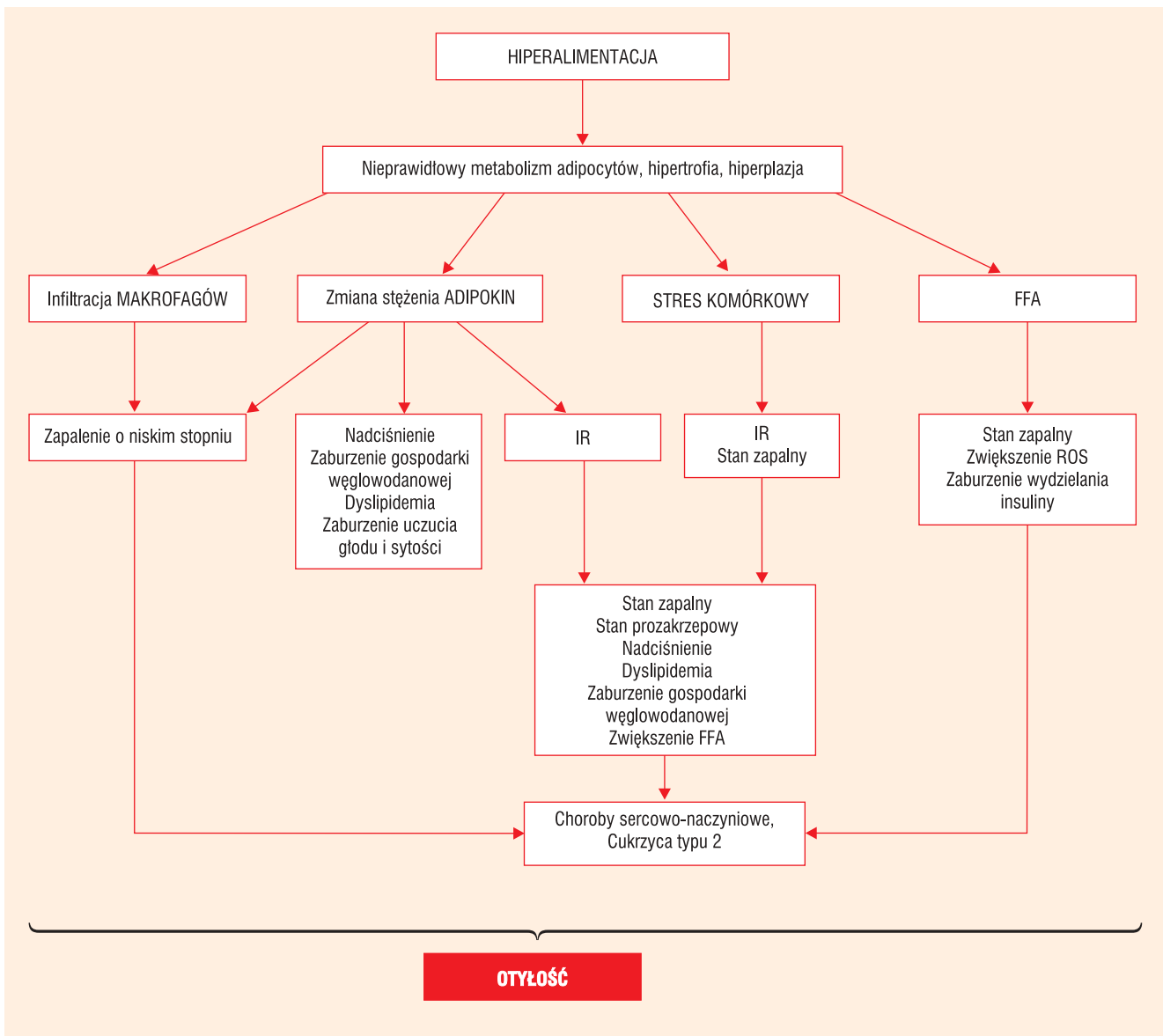
Obecnie badania osób z ZM podają ich następującą charakterystykę biochemiczno-

-immunologiczną: zwiększenie stężenia wysoko czułego CRP (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*) rozpuszczalnego receptora 1 i 2 dla TNF, IL-6 i IL-18, a ponadto korelację tego poziomu z liczbą spełnianych kryteriów ZM [81]. To wskazuje na znaczącą rolę stanu zapalnego w rozwoju ZM. Na tej podstawie coraz więcej badaczy uznaje, że zarówno stan zapalny, jak i często towarzyszący mu również stres komórkowy, zwłaszcza związany z ER, należą do istotnych czynników wywołujących IR.

Jaką więc rolę odgrywa otyłość w patomechanizmie ZM i dlaczego jest tak wiele sprzecznych wyników badań dotyczących tej składowej? W wielu badaniach istnieje nieścisłość w nazewnictwie otyłości. Bardzo często w badaniach jej dotyczących brak określenia, czy jest to otyłość całkowita, czy tylko otyłość brzuszna. Może słuszne byłoby w niektórych przypadkach, zwłaszcza w początkowych fazach ZM, zastąpić nazywanie otyłości hiperalimentacją, która, jak wynika z przedstawionych badań, prowadzi do zwiększenia uwalniania FFA, stresu komórkowego, stanu zapalnego i pośrednio do IR. Z drugiej strony, otyłość ma cechy indywidualne i to, czy u danej osoby rozwinie się otyłość w wyniku tejże hiperalimentacji, jest sprawą indywidualną. Podchodząc w ten sposób do tej kwestii, otyłość pojawiłaby się więc znacznie niżej w kaskadzie zjawisk ZM.

Fulop i wsp. mechanizm powstania IR wytłumaczyli w postaci pętli: w otyłości i w IR mamy do czynienia ze zwiększoną ilością FFA w krążeniu, które wpływają na powstanie stanu zapalnego „niskiego stopnia” charakterystycznego dla ZM. Prowadzi on do powstania IR, a ta z kolei — do wzrostu ilości FFA [55].

Podsumowanie patomechanizmu ZM przedstawia rycina 2.



Rycina 2. Patomechanizm zespołu metabolicznego. IR (*insulin resistance*) — insulinooporność; ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu; FFA (*free fatty acid*) — wolne kwasy tłuszczowe

PIŚMIENNICTWO

- Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2005; 330: 280–289.
- Gimeno R.E., Klamon L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5: 122–128.
- Després J.P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann. Med.* 2006; 38: 52–63.
- Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (7): 1793–17801. Review. Erratum in: *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (8): 2308.
- Pou K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Vasan R.S., Maurovich-Horvat P., Larson M.G. i wsp. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116 (11): 1234–1241. Epub 2007 Aug 20.
- 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 (5): E941–948.
- Klein S., Fontana L., Young V.L., Coggan A.R., Kilo C., Patterson B.W. i wsp. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (25): 2549–2557.

8. Goodpaster B.H., Krishnaswami S., Harris T.B., Katsiaras A., Krichevsky S.B., Simonsick E.M. i wsp. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (7): 777–783.
9. Reaven G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83 (6): 1237–1247. Review. Erratum in: *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84 (5): 1253.
10. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. The metabolic syndrome. Part II: its mechanisms of development and its complications. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (on line) 2008; (16) 62: 543–58.
11. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (24): 2959–2971.
12. Good M., Newell F.M., Haupt L.M., Whitehead J.P., Hutley L.J., Prins J.B. TNF and TNF receptor expression and insulin sensitivity in human omental and subcutaneous adipose tissue — influence of BMI and adipose distribution. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006; 3 (1): 26–33.
13. Sonnenberg G.E., Krakower G.R., Kissebah A.H. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2004; 12: 180–186.
14. Dunger A., Cunningham J.M., Delaney C.A., Lowe J.E., Green M.H., Bone A.J., Green IC. Tumor necrosis factor- α and interferon- γ inhibit insulin secretion and cause DNA damage in unweaned-rat islets. Extent of nitric oxide involvement. *Diabetes.* 1996; 45 (2): 183–189.
15. Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2005; 330 (6): 280–289.
16. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106 (4): 473–481.
17. Casano-Sancho P., López-Bermejo A., Fernández-Real J.M., Monrós E., Valls C., Rodríguez-González F.X. i wsp. The tumour necrosis factor (TNF)- α -308GA promoter polymorphism is related to prenatal growth and postnatal insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64 (2): 129–135.
18. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A., Katz D.R., Miles J.M., Yudkin J.S. i wsp. 1997 Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 4196–4200.
19. Fernández-Real J.M., Vayreda M., Richart C., Gutiérrez C., Broch M., Vendrell J., Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1154–1159.
20. Fernández-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr. Rev.* 2003; 24 (3): 278–301.
21. Fernández-Real J.M., Broch M., Vendrell J., Gutiérrez C., Casamitjana R., Pugeat M. i wsp. Interleukin 6 and insulin sensitivity. *Diabetes* 2000; 49: 517–520.
22. Long Y.C., Zierath J.R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (7): 1776–1783.
23. Tokuda F., Sando Y., Matsui H., Koike H., Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern. Med.* 2008; 47 (21): 1843–1849. Epub 2008 Nov 4.
24. Lee Y., Yu X., Gonzales F., Mangelsdorf D.J., Wang M.Y., Richardson C., Witters L.A., Unger R.H. PPAR alpha is necessary for the lipopenic action of hyperleptinemia on white adipose and liver tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (18): 11848–11853. Epub 2002 Aug 23.
25. Vecchione C., Maffei A., Colella S., Aretini A., Poullet R., Frati G. i wsp. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes.* 2002; 51 (1): 168–173.
26. 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.
27. O'Rourke L., Gronning L.M., Yeaman S.J., Shepherd P.R. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (45): 42557–42562. Epub 2002 Aug 27.
28. Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J., Hong B.K., Lee J.Y., Park B.E. i wsp. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp. Mol. Med.* 2001; 33 (2): 95–102.
29. Singhal A., Farooqi I.S., Cole T.J., O'Rahilly S., Fewtrell M., Kattahorn M. i wsp. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106 (15): 1919–1924.
30. Bates S.H., Myers M.G. Jr. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14 (10): 447–452.
31. Munzberg H., Myers M.G. Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 566–570.
32. Stocker C.J., Cawthorne M.A. The influence of leptin on early life programming of obesity. *Trends Biotechnol.* 2008; 26 (10): 545–551. Epub 2008 Aug 14.
33. Correia M.L., Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8 (6): 603–610.
34. Stocker C.J., Wargent E., O'Dowd J., Cornick C., Speakman J.R., Arch J.R. Cawthorne MA. Prevention of diet-induced obesity and impaired glucose tolerance in rats following administration of leptin to their mothers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292 (5): R1810-8. Epub 2007 Jan 18.

35. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., Arita Y., Nishida M., Maedaet N. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37487–37491.
36. Stefan N., Stumvoll M. Adiponectin — its role in metabolism and beyond. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34: 469–474.
37. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26 (3): 439–451.
38. Rasmussen M.S., Lihn A.S., Pedersen S.B., Bruun J.M., Rasmussen M., Richelsen B. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14 (1): 28–35.
39. Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K., Edlinger M., Visseren F.L.J. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am. Heart J.* 2007; 154: 750. e1–7.
40. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., Matsuzawa Y., Tanaka S., Tataranni P.A., Knowler W.C., Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57–58.
41. Gil-Campos M., Canete R.R., Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity, *Clin. Nutr.* 2004; 23: 963–974.
42. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291: 1730–1737.
43. Lindsay R.S., Resnick H.E., Zhu J., Tun M.L., Howard B.V., Zhang Y. i wsp. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (3): e15–16.
44. Panidis D., Kourtis A., Farmakiotis D., Mouslech T., Rousso D., Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2003; 18 (9): 1790–1796.
45. Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T., Chudek J., Kokot F., Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (1): 72–75.
46. Ouchi N., Ohishi M., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Nagaretani H. i wsp. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension.* 2003; 42 (3): 231–234. Epub 2003 Jul 14
47. Lu J.Y., Huang K.C., Chang L.C., Huang Y.S., Chi Y.C., Su T.C. i wsp. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J. Biomed. Sci.* 2008; 15 (5): 565–576.
48. Ohashi K., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Sumitsuji S. i wsp. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (7): 1195–1200.
49. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M. i wsp. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (9): 2621–2637.
50. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159–5165.
51. Lee Y., Hirose H., Ohneda M., Johnson J.H., McGarry J.D., Unger R.H. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 10878–10882.
52. Shimabukuro M., Zhou Y.T., Lee Y., Unger R.H. Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 3547–3550.
53. Jung S.H., Park H.S., Kim K.S., Choi W.H., Ahn C.W., Kim B.T. i wsp. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19 (6): 371–375. Epub 2007 Jul 5.
54. Blüher M., Williams C.J., Klötting N., Hsi A., Ruschke K., Oberbach A. i wsp. Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical training. *Diabetes Care* 2007; 30: 3110–3115.
55. Fulop T., Tessier D., Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol. Biol. (Paris)* 2006; 54 (7): 375–386.
56. Montagnani M., Ravichandran L.V., Chen H., Esposito D.L., Quon M.J. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol. Endocrinol.* 2002; 16: 1931–1942.
57. Bonadonna R.C., Del Prato S., Saccomani M.P., Bonora E., Gulli G., Ferrannini E. i wsp. Transmembrane glucose transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 486–494.
58. Gastaldelli A., Baldi S., Pettiti M., Toschi E., Camastra S., Natali A. i wsp. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 2000; 49 (8): 1367–1373.
59. Virtanen K.A., Iozzo P., Hällsten K., Huupponen R., Parkkola R., Janatuinen T. i wsp. Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: a positron-emitting tomography study. *Diabetes* 2005; 54 (9): 2720–2726.
60. 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 (6): 2750–2755.
61. Gastaldelli A., Sironi A.M., Ciociaro D., Positano V., Buzzigoli E., Giannessi D. i wsp. Visceral fat

- and beta cell function in non-diabetic humans. *Diabetologia* 2005; 48: 2090–2096.
62. Després J.P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?, *Ann. Med.* 2006; 38: 52–63.
63. Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F., Rabasa-Lhoret R., Poehlman E.T. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (6): 2569–2575.
64. Zhao Y.F., Feng D.D., Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006; 38: 804–819.
65. Barter P.J., Kastelein J.J. Targeting cholesteryl ester transfer protein for the prevention and management of cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 492–499.
66. Barter P. The realities of dyslipidaemia in metabolic syndrome and diabetes. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2005; 5 (supl. 1): S7–S11.
67. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1785–1788.
68. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1793–1801.
69. Hundal R.S., Petersen K.F., Mayerson A.B., Raghaw P.S., Inzucchi S., Shoelson S.E. i wsp. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (10): 1321–1326.
70. 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 Ikkbeta. *Science* 2001; 293 (5535): 1673–1677. Erratum in: *Science* 2002; 295 (5553): 277.
71. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (5): 1111–1119.
72. Savage D.B., Petersen K.F., Shulman G.I. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertens.* 2005; 45: 828–833.
73. Canello R., Henegar C., Viguerie N., Taleb S., Poitou C., Rouault C. i wsp. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005; 54 (8): 2277–2286.
74. Canello R., Tordjman J., Poitou C., Guilhem G., Bouillot J.L., Hugol D. i wsp. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55: 1554–1561.
75. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J., Itoh M., Yuan X., Mizuarai S. i wsp. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (1): 84–91.
76. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (10): 2062–2068. Epub 2005 Aug 25.
77. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z., Karp C.L., Brengman M.L., Wang D.J. i wsp. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; 12 (1): 57–65.
78. 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 (5): 816–823.
79. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y. i wsp. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004; 114 (12): 1752–1761.
80. Houstis N., Rosen E.D., Lander E.S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440 (7086): 944–948.
81. Kowalska I., Straczkowski M., Nikolajuk A., Adamska A., Karczewska-Kupczewska M., Oziomek E. i wsp. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism* 2008; 57 (11): 1539–1544.