

Komórki progenitorowe śródbłónka i ich rola w otyłości

Endothelial progenitor cells and their role in obesity

STRESZCZENIE

Z każdym rokiem zwiększa się na świecie liczba osób z otyłością — chorobą, której przyczyną mogą być czynniki środowiskowe, genetyczne oraz hormonalne. Otyłość jest schorzeniem, któremu towarzyszy stres oksydacyjny związany z wydzielaniem czynników prozapalnych i skutkujący dysfunkcją śródbłónka naczyń krwionośnych. Sugeruje się, że wywodzące się ze szpiku progenitorowe komórki śródbłónka (EPC), stanowiące heterogenną populację komórek, mogą odgrywać rolę w patogenezie otyłości. Dotychczas opublikowano wiele badań dotyczących określenia liczności EPC u osób chorujących na otyłość, jednak ze względu na stosowane różne podejścia badawcze otrzymane wyniki są niejednoznaczne i często trudne do porównania. Lepsze zrozumienie biologii i mechanizmów działania tej zróżnicowanej populacji komórek może umożliwić wykorzystanie ich w przyszłości do oceny poziomu uszkodzenia śródbłónka oraz ryzyka wystąpienia zaburzeń układu naczyniowego w otyłości.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, tom 12, nr 2, 89–96)

Słowa kluczowe: dysfunkcja śródbłónka, komórki progenitorowe śródbłónka, otyłość

ABSTRACT

Each year the number of people suffering from obesity — a disease caused by environmental, genetic, and hormonal factors — increases globally. Obesity is a disorder accompanied by oxidative stress, which affects the secretion of inflammatory triggers and causes dysfunction of the cardiovascular endothelium. It has been suggested that bone marrow-derived endothelial progenitor cells EPC, which form a heterogeneous population of cells, may take part in the pathogenesis of obesity. There has been some research related to determining the number of EPC in people suffering from obesity. However, because of different research approaches, the results are inconclusive and often hard to compare. A better understanding of the biology and mechanisms of this diverse population of cells may enable them to serve as a marker of endothelium dysfunction and cardiovascular risk in obesity in the nearest future.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, vol. 12, no 2, 89–96)

Key words: dysfunction of endothelium, endothelial progenitor cells, obesity

**Marta Białobrzaska,
Ewa Miller-Kasprzak,
Paweł Bogdański**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń
Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Marta Białobrzaska
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
e-mail: marbialobrzaska@gmail.com

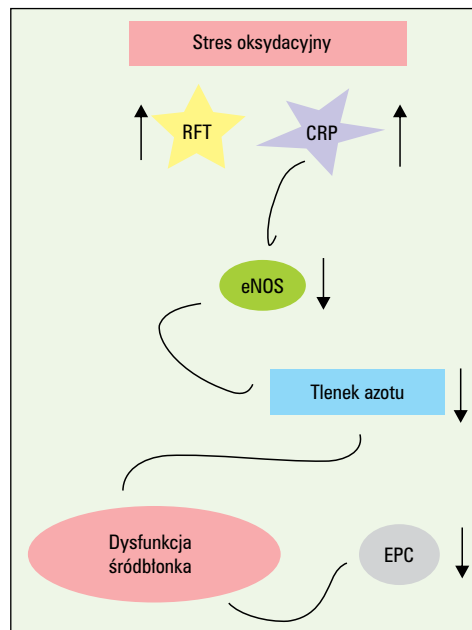
Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2081–2450
e-ISSN 2081–531X

▶▶ Nadmierna masa ciała powstaje przy dodatnim bilansie kalorycznym ◀◀

▶▶ Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej jest związana z występowaniem stresu oksydacyjnego i wzrostem stężenia reaktywnych form tlenu ◀◀

WSTĘP

W ciągu ostatnich 45 lat liczba ludzi otyłych na świecie wzrosła niemal trzykrotnie. Według danych zebranych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), w 2016 roku z nadwagą i otyłością zmagano się około 1,9 miliarda osób dorosłych oraz 340 milionów osób młodych w wieku 5–19 lat [1]. Nadmierna masa ciała powstaje przy dodatnim bilansie kalorycznym, kiedy zużycie energii jest niższe niż jej podaż [1]. Na sytuację tę mają wpływ czynniki środowiskowe — wzrost statusu socjoekonomicznego, spożywanie przetworzonej żywności oraz siedzący tryb życia przyczyniają się do zaburzenia funkcji organizmu i zwiększenia masy ciała [2]. Nie bez znaczenia pozostają działające na różnym poziomie uwarunkowania genetyczne [3, 4]. Mutacje dotyczące poszczególnych genów kodujących receptor melanokortyny typu 4, leptynę oraz jej receptor wpływają na zachowanie równowagi energetycznej organizmu i mogą indukować otyłość [3]. Obok otyłości monogenowej występują również w populacji predyspozycje genetyczne do występowania nadmiernej masy ciała, powiązane z wariantami polimorficznymi w sekwencji różnych genów [4]. Występowaniu nadmiernej masy ciała towarzyszy również regulacja działania wielu hormonów, na przykład stosunku stężenia leptyny do greliny, które wspólnie zaangażowane są w mechanizmy regulacji stanu głodu i sytości [5]. Otyłość definiowana jest przez WHO jako nadmierna ilość tkanki tłuszczowej skutkująca zagrożeniem zdrowia. Klasyfikuje się ją na podstawie wskaźnika BMI (*body mass index*) wyliczonego jako masa ciała podana w kilogramach podzielona przez kwadrat wysokości w metrach. BMI o wartości $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ definiuje nadwagę, natomiast $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ — otyłość [1]. Wykazano, że nadmierna ilość tkanki tłuszczowej jest związana z występowaniem stresu oksydacyjnego i wzrostem stężenia reaktywnych form tlenu



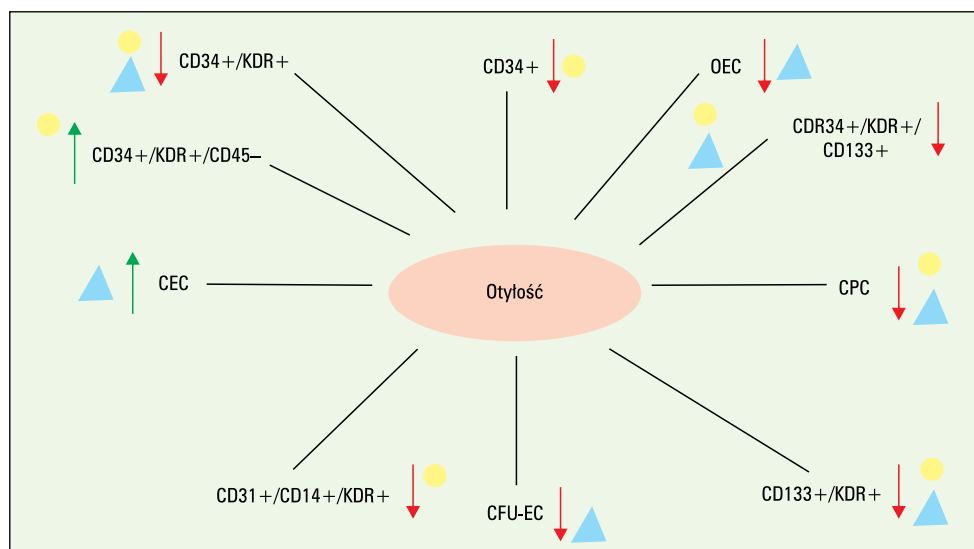
Rycina 1. Kaskada wywołana stresem oksydacyjnym i jej wpływ na powstawanie dysfunkcji śródbłonna związanej ze zmniejszoną liczbą komórek EPC; RFT — reaktywne formy tlenu; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) — śródbłonkowa syntaza tlenu azotu; EPC (*endothelial progenitor cells*) — komórki progenitorowe śródbłonna

(RFT) [6]. Skutkuje to wydzielaniem czynników prozapalnych, takich jak na przykład białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) [7], które, jak wykazano, powoduje między innymi redukcję liczby progenitorowych komórek śródbłonna (EPC, *endothelial progenitor cells*), zmniejszenie ich żywotności oraz wzrost apoptozy [8]. Białko CRP przyczynia się także do inhibicji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), w efekcie czego zmniejszeniu ulega produkcja tlenu azotu [9].

Mechanizmy te prowadzą do dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych poprzez rozwój stanu zapalnego [9], a także zaburzenie ilości i funkcji komórek EPC [10].

KOMÓRKI EPC

Komórki EPC zostały opisane po raz pierwszy przez Asaharę i wsp. w 1997 roku [11].



Rycina 2. Przykład ilustrujący relację liczebności określonych subpopulacji EPC obserwowanych u pacjentów z nadmierną masą ciała na podstawie części z opisanych poniżej badań [10, 16–22]. Koło oznacza badanie wykonane metodą cytometrii przepływowej, a trójkąt – poprzez hodowlę komórek *in vitro*; CD (*cluster of differentiation*) – antygen różnicowania komórkowego; KDR (*kinase insert domain receptor*) – receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu; CEC (*circulating endothelial cells*) – krążące komórki śródbłonna; OEC (*outgrowth endothelial cells*) – późne komórki śródbłonna; CPC (*circulating progenitor cells*) – krążące komórki progenitorowe; CFU-EC (*colony-forming unit endothelial cells*) – kolonie komórek śródbłonna

Mogą wywodzić się zarówno z komórek hematopoetycznych jak i z komórek macierzystych występujących poza szpikiem kostnym, źródłem komórek tych jest także krew pępowinowa [8]. Stwierdzono, że w efekcie działania naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), jak również czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów, komórki EPC ulegają mobilizacji i wydzieleniu do krwi obwodowej, gdzie mają brać udział w naprawie uszkodzeń śródbłonna [8]. Jak dotąd nie zdefiniowano jednak markerów powierzchniowych charakterystycznych wyłącznie dla komórek EPC. Co więcej, przez lata badań, do populacji komórek EPC badacze zaliczali odmienne subpopulacje komórek klasyfikowane na podstawie ekspresji różnych antygenów różnicowania komórkowego (CD, *cluster of differentiation*). Do identyfikacji wczesnych EPC najczęściej używano markerów powierzchniowych CD34, CD133 oraz VEGFR-2 (*vascular endothe-*

lial growth factor receptor 2) [12] określane także jako KDR (*kinase insert domain receptor*), stosując w oznaczeniach metodę cytometrii przepływowej. Inne podejście w badaniu funkcji i liczby EPC stanowiła hodowla EPC z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*). Dzięki hodowli komórek jednojądrzastych na szalkach opłaszczonych fibronektyną w środowisku odpowiedniego dla komórek śródbłonna medium hodowlanego, po 5–7 dniach hodowli z komórek nieadherentnych można było wyhodować wczesne komórki EPC [13], nazywane również koloniami CFU-EPC (*colony forming units-EPC*) lub CFU-Hill. Niektórzy badacze, w celu ujednoczenia nazewnictwa zaproponowali później nazwanie populacji tych komórek angiogennymi komórkami linii mieloidalnej (MAC, *myeloid angiogenic cells*) [14]. Obecnie uważa się, że MAC promują proces angiogenezy w sposób parakryny [14]. Hodowla komórek adherentnych przez czas 1–4 tygodni

▶▶ Przez lata badań, do populacji komórek EPC badacze zaliczali odmienne subpopulacje komórek ◀◀

▶▶ Do identyfikacji wczesnych EPC najczęściej używano markerów powierzchniowych CD34, CD133 oraz VEGFR-2 ◀◀

stanowi natomiast źródło późnych EPC komórek śródbłonka tworzących kolonie (ECFC, *endothelial colony forming cells*), które wykazują swoiste cechy komórek progenitorowych. Udowodniono, że biorą one bezpośredni udział w formowaniu naczyń krwionośnych [15] oraz charakteryzują się ekspresją CD34, KDR, CD31, VE-kadheryny, eNOS i czynnika von Willebranda [8]. Część badaczy tylko ten typ komórek definiuje jako właściwe komórki EPC [15].

KOMÓRKI EPC W OTYŁOŚCI

Liczba komórek EPC i ich ewentualna korelacja z parametrami biochemicznymi i fizjologicznymi w różnych jednostkach chorobowych, ze względu na przewidywaną rolę EPC w regeneracji śródbłonka, budziła od początku opisanie tej populacji komórek szerokie zainteresowanie wśród badaczy. Ze względu na heterogeny charakter populacji komórek wspólnie definiowanych jako EPC oraz zróżnicowaną metodologię ich oznaczania, poniższe badania w kontekście roli EPC w otyłości przedstawiono przy zwróceniu uwagi na zastosowanie poszczególnych metod identyfikacji tych komórek w krwi obwodowej.

Fadini i wsp. [16] przeprowadzili analizę sześciu subpopulacji komórek EPC tj. CD34⁺, CD133⁺, CD34⁺/CD133⁺, CD34⁺/KDR⁺, CD133⁺/KDR⁺ i CD34⁺/CD133⁺/KDR⁺ we krwi obwodowej 100 pacjentów z zespołem metabolicznym z wykorzystaniem cytometrii przepływowej. W badaniu wykazano, że u osób chorych w porównaniu do grupy kontrolnej w istotny statystycznie sposób zmniejszona była tylko ilość komórek CD34⁺. Zwiększenie liczby komponentów zespołu metabolicznego także powiązane ze spadkiem liczby komórek CD34⁺. Autorzy zasugerowali, że zależność ta może być wykorzystana jako marker ryzyka wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u osób z zespołem metabolicznym.

Badanie Piresa i wsp. [9] objęło grupę 120 pacjentów w wieku 6–17 lat z nadwagą.

Progenitorowe komórki śródbłonka zdefiniowano w badaniu jako krążące komórki we krwi obwodowej wykazujące ekspresję jednego lub dwóch markerów w następującej konfiguracji: CD34 lub CD133 oraz KDR lub CD146. Metodą cytometryczną wykazano, że u osób z podwyższonym BMI liczba komórek EPC była wyższa w stosunku do grupy kontrolnej. Stwierdzono również pozytywne powiązanie liczby komórek EPC ze stężeniem triglicerydów, leptyny i E-selektyny. Autorzy zasugerowali, że przyczyną zaobserwowanej zwiększonej mobilizacji komórek EPC u osób z nadwagą jest aktywacja mechanizmów naprawy nowo powstałych uszkodzeń śródbłonka charakterystyczna szczególnie dla badanej populacji młodych osób [9].

W badaniu prospektywnym Noci i wsp. [17] poddali 74 pacjentów operacji rekonstrukcji stawu kolanowego. Populację pacjentów podzielono na tercyle względem BMI. Przy użyciu cytometrii przepływowej zmierzona została liczba mikrocząsteczek pochodzenia śródbłonkowego (EMP, *endothelial microparticles*) CD31⁺/aneksyna V⁺ i komórek EPC CD31⁺/CD14⁺/KDR⁺. Oznaczenia wykonano przed i po operacji i wykazano, że liczba EMP zwiększała się ze wzrostem BMI, a liczba komórek EPC najniższa była u pacjentów z najwyższym BMI. Po zabiegu, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano wzrost liczby EMP oraz spadek komórek EPC u pacjentów najbardziej otyłych. Co więcej po upływie 3 dni poziomy te nie wróciły do stanu wyjściowego, jak to miało miejsce w pozostałych dwóch grupach z innym BMI. Otrzymane wyniki sugerują, że u osób otyłych występuje zwiększone uszkodzenie śródbłonka i zmniejsza się zdolność do jego regeneracji w efekcie stresu komórkowego wywołanego operacją w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała [17]. W badaniach Graziani i wsp. [18] wykazano natomiast, że zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej powoduje spadek ilości ko-

▶▶ Przyczyną zaobserwowanej zwiększonej mobilizacji komórek EPC u osób z nadwagą jest aktywacja mechanizmów naprawy nowo powstałych uszkodzeń śródbłonka charakterystyczna szczególnie dla badanej populacji młodych osób ◀◀

▶▶ U osób otyłych występuje zwiększone uszkodzenie śródbłonka i zmniejsza się zdolność do jego regeneracji w efekcie stresu komórkowego wywołanego operacją w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała ◀◀

mórek EPC subpopulacji CD34⁺/KDR⁺/CD45⁻ we krwi obwodowej. W badaniu z grupy 100 osób chorujących na otyłość olbrzymią, autorzy zakwalifikowali 50 osób do operacji bariatrycznej, w następstwie której nastąpił znaczny spadek masy ciała w tej populacji chorych. Przed zabiegiem metodą cytometrii przepływowej oszacowano liczbę EPC i wykazano jej pozytywną korelację z BMI i stężeniem insuliny na czczo, a negatywną z grubością błony wewnętrznej (IMT, *intima media thickness*). Zmniejszenie liczby komórek EPC obserwowane po operacji autorzy powiązali ze spadkiem stężenia markerów towarzyszących otyłości [18]. Wyniki te są niezgodne z większością przeprowadzonych badań [16, 17, 19–22], które wskazują na spadek liczby EPC w przebiegu otyłości.

Peterson i wsp. [10] przeprowadzili w grupie 26 pacjentek chorujących na otyłość olbrzymią analizę ilościową populacji krążących komórek śródbłonna (CEC, *circulating endothelial cells*) wykazujących ekspresję CD146 oraz komórek EPC, stosując jako metodę hodowlę komórek jednojądrzastych (MNC, *mononuclear cells*). Komórki inkubowano na szalkach z fibronektyną, a po 2 dniach kontynuowano hodowlę komórek nieadherentnych. Powstałe CFU zliczano po upływie następnych 7 dni. Wykazano, że u kobiet otyłych występował stan zapalny oraz podwyższone stężenie leptyny, utlenionej frakcji cholesterolu HDL (*high-density lipoprotein*), interleukiny 6, czynnika martwicy nowotworów oraz zwiększona ilość CEC w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast zmniejszyła się liczba funkcjonalnych komórek EPC, co wskazuje na dysfunkcję i zmniejszoną zdolność regeneracji śródbłonna w tej grupie chorych [10].

Muller-Ehmsen i wsp. [19] oznaczyli metodą cytometryczną we krwi obwodowej u 149 otyłych osób cztery subpopulacje komórek, odpowiednio CD34⁺, KDR⁺/CD34⁺, CD133⁺/CD34⁺ oraz CD117⁺/CD34⁺, któ-

re wspólnie zdefiniowali jako CPC (*circulating progenitor cells*). Dodatkowo komórki MNC pobrane od pacjentów hodowano na szalkach pokrytych fibronektyną w odpowiednio skomponowanym medium. Po 4 dniach komórki adherentne policzono. Przy wykorzystaniu cytometrii przepływowej wykazano, że pacjenci z wyższym BMI, dużym obwodem talii i wysokim IMT, wykazywali się stosunkowo mniejszą liczbą komórek CD34⁺, KDR⁺/CD34⁺, CD133⁺/CD34⁺ i CD117⁺/CD34⁺ w odniesieniu do grupy kontrolnej. Taka sama zależność została zaobserwowana dla populacji komórek w hodowli. W ramach tego badania chorzy zostali również poddani sześciomiesięcznej interwencji dotyczącej żywienia i aktywności fizycznej [19]. Po upływie 6 miesięcy w wyniku redukcji masy ciała — niezależnie od tego, czy pacjenci poddani byli samej diecie, czy także aktywności fizycznej — wykazano u nich redukcję BMI i IMT oraz wzrost ilości komórek CD34⁺ i CD117⁺/CD34⁺ w porównaniu do ilości komórek występującej przed interwencją. Pozwoliło to autorom na sugestię, że otyłość wpływa głównie na subpopulacje odpowiadające za integralność i funkcjonalność śródbłonna, natomiast zmniejszenie poziomu tkanki tłuszczowej skutkuje wzrostem liczby komórek CPC [19].

Sugeruje się, że otyłość może mieć wpływ nie tylko na liczbę, ale także funkcjonalność komórek EPC. Tę hipotezę postanowili sprawdzić Tobler i wsp. [20], skupiając się na ocenie subpopulacji CD34⁺/KDR⁺, CD133⁺/KDR⁺ i CD34⁺/KDR⁺/CD133⁺. W badaniu tym część komórek MNC krwi obwodowej, pobranych od 45 otyłych pacjentów, oceniono metodą cytometryczną, a pozostałe MNC hodowano na płytkach z fibronektyną w medium 199. Po 2 dniach inkubacji komórki nieadherentne poddano dalszej hodowli. Po następnych 5 dniach oceniono powstałe CFU i ich hodowlę kontynuowano do momentu powstania późnych

▶▶ Te dane zdaniem autorów po raz pierwszy pokazały, że FT redukuje ryzyko naczyniowe ◀◀

▶▶ Nadwaga może być powiązana z wejściem komórek EPC w stan przedwczesnego starzenia się (*senescence*) ◀◀

▶▶ Insulinooporność i stres oksydacyjny przyczyniają się do dysfunkcji śródbłónka u osób otyłych ◀◀

komórek EPC (OEC, *outgrowth endothelial cells*) wykazujących ekspresję białek markerowych śródbłónka, CD31, CD144 i ESM-1 (*endothelial cell specific molecule 1*). Wykazano, że liczba komórek CD34⁺/KDR⁺/CD133⁺, CD34⁺/KDR⁺, CD133⁺/KDR⁺ oraz CFU zmniejszała się wraz ze wzrostem BMI. Zbadano także ekspresję poszczególnych białek cyklu komórkowego w komórkach OEC. Przy użyciu cytometru wykazano, że komórki te charakteryzowały się zmniejszoną ekspresją PCNA (*proliferation cellular nuclear antigen*), a przy wykorzystaniu techniki Western Blot stwierdzono obniżenie poziomu cyklin — D3, E, A — oraz czynnika transkrypcyjnego E2F-1 odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego. Zwiększona była natomiast ekspresja p21 (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1*). Wyniki te według autorów wydają się potwierdzać hipotezę, że nadwaga może być powiązana z wejściem komórek EPC w stan przedwczesnego starzenia się (*senescence*).

Badanie Suna i wsp. [23] miało na celu ocenę wpływu stosowania postu (FT, *fasting therapy*) na liczbę EMP i późnych komórek EPC u 13 osób z nadwagą lub otyłością. Przez 7 dni uczestnicy byli na diecie FT: w dniu 1 mogli spożyć posiłki poniżej 800 kcal, dniach 2 do 6: 200 kcal oraz w dniu 7: 800–1000 kcal. Ilość EMP definiowanych jako CD31⁺/CD42⁻ została określona cytometrycznie, a komórki MNC krwi obwodowej hodowano na płytkach z fibronektyną w medium EBM-2 przez 3–4 tygodnie, odrzucając podczas hodowli komórki nieadherentne. Zbadano zdolność wyhodowanych komórek EPC do migracji, adhezji, autofagocytozy oraz ich właściwości angiogennego podczas hodowli w medium pozbawionym surowicy. Wykazano, że komórki te wykazywały większą zdolność do autofagocytozy, migracji, adhezji i formowania naczyń krwionośnych w porównaniu do komórek hodowanych w medium z dodatkiem

surowicy. W badaniu klinicznym po okresie 7 dniowej interwencji opartej na diecie FT u osób badanych zaobserwowano niższą masę ciała oraz tendencję do występowania zredukowanej liczby mikrocząsteczek CD31⁺/CD42⁻. Te dane zdaniem autorów po raz pierwszy pokazały, że FT redukuje ryzyko naczyniowe przez poprawę funkcji komórek EPC i korzystnie wpływa na mechanizm naprawy śródbłónka.

Badania własne autorów [21] dotyczyły natomiast zależności między subpopulacją CFU-EC a stresem oksydacyjnym i insulinoopornością u 38 otyłych osób. Komórki MNC hodowano na szalkach pokrytych fibronektyną, hodowlę prowadzono na komórkach nieadherentnych. Po 5 dniach śródbłónkowy fenotyp komórek potwierdzono przez wiązanie aglutyniny 1 *Ulex europeus* oraz Dil acLDL (Dil *acetylated low-density lipoprotein*) przez wyhodowane CFU-EC. Analiza cytometryczna wykazała, że prawie 95% CFU-EC było subpopulacją CD45⁺, 30% CD31⁺, a 40% CD14⁺. Liczba CFU-EC u osób otyłych była prawie dwukrotnie mniejsza w porównaniu do grupy kontrolnej. Zaobserwowano także pozytywną korelację między liczbą CFU-EC, a wartością całkowitego potencjału antyoksydacyjnego oraz stężeniem HDL. Wysokie stężenie insuliny powiązано z kolei z obniżeniem liczby CFU-EC [21]. Wyniki te potwierdzają hipotezę, że insulinooporność i stres oksydacyjny przyczyniają się do dysfunkcji śródbłónka u osób otyłych. W badaniach własnych [24], w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze autorzy wykazali, że liczba CFU-EC była niższa niż w grupie kontrolnej, a także, że stężenie homocysteiny i CFU-EC korelowały z IMT w grupie badanej [24].

Luo i wsp. [22] w grupie 20 otyłych kobiet po menopauzie zbadali liczbę oraz zdolności migracji krążących komórek EPC CD34⁺/KDR⁺. Grupy kontrolne stanowiły kobiety po menopauzie i mężczyźni o prawidłowej

masie ciała oraz otyli w podobnym wieku. Komórki MNC z krwi obwodowej poddano hodowli w medium EBM-2. Po tygodniu jako komórki EPC określano komórki zdolne do pobierania Dil acLDL i wiązania lektyny. Migrację oceniano w komorze Boydena, a proliferację testem redukcji soli tetrazolowej. Stwierdzono, że u kobiet otyłych po menopauzie i mężczyzn otyłych, liczba komórek EPC była mniejsza a migracja i proliferacja mniej nasilona w stosunku do pozostałych dwóch grup. U pacjentek otyłych po menopauzie wykazano także niższe stężenie tlenu azotu w osoczu prawdopodobnie związane z inhibicją ścieżki sygnałnej GTCPH I/BH4 (*GTP cyclohydrolase I/tetrahydrobiopterin*), co sugeruje u tych chorych aktywność mechanizmów powodujących dysfunkcję śródbłonka.

PODSUMOWANIE

Zgodnie z najnowszą wiedzą nadmierna masa ciała związana jest z występowaniem niskiego stopnia stanu zapalnego, uszkodzeniem śródbłonka oraz jego dysfunkcją, a także zwiększeniem ryzyka wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie wyników opisanych powyżej badań nie można jednak jednoznacznie określić, jaka może być dokładnie funkcja komórek EPC w otyłości i w jakim stopniu liczba EPC wpływa na jej przebieg. Jest to związane z heterogennością populacji EPC i niejednoznacznością fenotypu subpopulacji komórek badanych przez poszczególne autorów. Prowadzenie dalszych badań, które pozwolą lepiej zrozumieć biologię oraz mechanizmy mobilizacji, migracji i zmiany fenotypu komórek progenitorowych śródbłonka na różnych etapach ich funkcjonowania, może pomóc w określeniu ich roli w patogenezie otyłości. Zgromadzone do tej pory dane wzbogacone o wyniki przyszłych badań mogą dać nadzieję na zastosowanie w przyszłości konkretnych subpopulacji komórek EPC jako markerów

oceny poziomu uszkodzenia śródbłonka oraz ryzyka wystąpienia zaburzeń układu naczyniowego w otyłości.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization Obesity and overweight. Fact Sheets. Aktualizacja: 20.04.2020.
2. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019; 10(suppl_1): S4–S9, doi: [10.1093/advances/nmy055](https://doi.org/10.1093/advances/nmy055), indexed in Pubmed: [30721956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721956/).
3. Kohlsdorf K, Nunziata A, Funcke JB, et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes (Lond).* 2018; 42(9): 1602–1609, doi: [10.1038/s41366-018-0049-6](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0049-6), indexed in Pubmed: [29568105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29568105/).
4. Webster RJ, Warrington NM, Beilby JP, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007; 316(5826): 889–894, doi: [10.1126/science.1141634](https://doi.org/10.1126/science.1141634), indexed in Pubmed: [17434869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17434869/).
5. Arabi YM, Jawdat D, Al-Dorzi HM, et al. Leptin, Ghrelin, and Leptin/Ghrelin Ratio in Critically Ill Patients. *Nutrients.* 2019; 12(1), doi: [10.3390/nu12010036](https://doi.org/10.3390/nu12010036), indexed in Pubmed: [31877773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877773/).
6. Galili O, Versari D, Sattler KJ, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(2): H904–H911, doi: [10.1152/ajpheart.00628.2006](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00628.2006), indexed in Pubmed: [17012356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17012356/).
7. Kilic E, Özer ÖF, Ereğ Toprak A, et al. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 3673–3679, doi: [10.12659/msm.897965](https://doi.org/10.12659/msm.897965), indexed in Pubmed: [27733746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733746/).
8. Miller-Kasprzak E, Jagodziński PP. Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2007; 55(4): 247–259, doi: [10.1007/s00005-007-0027-5](https://doi.org/10.1007/s00005-007-0027-5), indexed in Pubmed: [17659378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659378/).
9. Pires A, Martins P, Paiva A, et al. Circulating endothelial progenitor cells in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2015; 91(6): 560–566, doi: [10.1016/j.jped.2015.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.01.011), indexed in Pubmed: [26321689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321689/).
10. Peterson SJ, Shapiro JL, Thompson E, et al. Oxidized HDL, Adipokines, and Endothelial Dysfunction: A Potential Biomarker Profile for Cardiovascular Risk in Women with Obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2019; 27(1): 87–93, doi: [10.1002/oby.22354](https://doi.org/10.1002/oby.22354), indexed in Pubmed: [30569635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569635/).
11. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275(5302): 964–967, doi: [10.1126/science.275.5302.964](https://doi.org/10.1126/science.275.5302.964), indexed in Pubmed: [9020076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9020076/).
12. Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J Cell Mol Med.* 2004; 8(4): 498–508, doi: [10.1111/j.1582-4934.2004.tb00474.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00474.x), indexed in Pubmed: [15601578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15601578/).

►► Na podstawie wyników opisanych powyżej badań nie można jednak jednoznacznie określić, jaka może być dokładnie funkcja komórek EPC w otyłości ◀◀

13. Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003; 348(7): 593–600, doi: [10.1056/NEJMoa022287](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022287), indexed in Pubmed: [12584367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584367/).
14. Medina RJ, O'Neill CL, O'Doherty TM, et al. Myeloid angiogenic cells act as alternative M2 macrophages and modulate angiogenesis through interleukin-8. *Mol Med*. 2011; 17(9-10): 1045–1055, doi: [10.2119/molmed.2011.00129](https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00129), indexed in Pubmed: [21670847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21670847/).
15. Yoder MC, Mead LE, Prater D, et al. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood*. 2007; 109(5): 1801–1809, doi: [10.1182/blood-2006-08-043471](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-043471), indexed in Pubmed: [17053059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17053059/).
16. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Coracina A, et al. Circulating CD34+ cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2006; 27(18): 2247–2255, doi: [10.1093/eurheartj/ehl198](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl198), indexed in Pubmed: [16912055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16912055/).
17. Noci MV, Ramirez R, Lluch M, et al. Changes in endothelial microparticles and endothelial progenitor cells in obese patients in response to surgical stress. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97(5): 353–358, doi: [10.2106/JBJS.N.00570](https://doi.org/10.2106/JBJS.N.00570), indexed in Pubmed: [25740024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740024/).
18. Graziani F, Leone AM, Basile E, et al. Endothelial progenitor cells in morbid obesity. *Circ J*. 2014; 78(4): 977–985, doi: [10.1253/circj.cj-13-0976](https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0976), indexed in Pubmed: [24572586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572586/).
19. Müller-Ehmsen J, Braun D, Schneider T, et al. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. *Eur Heart J*. 2008; 29(12): 1560–1568, doi: [10.1093/eurheartj/ehn213](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn213), indexed in Pubmed: [18515295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515295/).
20. Tobler K, Freudenthaler A, Baumgartner-Parzer SM, et al. Reduction of both number and proliferative activity of human endothelial progenitor cells in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34(4): 687–700, doi: [10.1038/ijo.2009.280](https://doi.org/10.1038/ijo.2009.280), indexed in Pubmed: [20065973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065973/).
21. Miller-Kasprzak E, Bogdański P, Pupek-Musialik D, et al. Insulin resistance and oxidative stress influence colony-forming unit-endothelial cells capacity in obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(4): 736–742, doi: [10.1038/oby.2010.169](https://doi.org/10.1038/oby.2010.169), indexed in Pubmed: [20706205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706205/).
22. Luo Y, Huang Z, Liao J, et al. Downregulated GTPCH I/BH4 Pathway and Decreased Function of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Their Relationship with Endothelial Dysfunction in Overweight Postmenopausal Women. *Stem Cells Int*. 2018; 2018: 4756263, doi: [10.1155/2018/4756263](https://doi.org/10.1155/2018/4756263), indexed in Pubmed: [30050577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050577/).
23. Sun J, Zhang T, Zhang Li, et al. Fasting Therapy Contributes to the Improvement of Endothelial Function and Decline in Vascular Injury-Related Markers in Overweight and Obese Individuals via Activating Autophagy of Endothelial Progenitor Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020: 3576030, doi: [10.1155/2020/3576030](https://doi.org/10.1155/2020/3576030), indexed in Pubmed: [32802124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802124/).
24. Bogdanski P, Miller-Kasprzak E, Pupek-Musialik D, et al. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(6): 1107–1113, doi: [10.1515/cclm-2011-0856](https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0856), indexed in Pubmed: [22706254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706254/).