

Lek. med. Agnieszka Ratajczak

**Znaczenie omentyny w patogenezie dysfunkcji
śródbłonka naczyniowego u kobiet z otyłością
brzuszną**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w
dyscyplinie medycyna**

Promotor: dr hab. med. Paweł Bogdański prof. UM

Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych Katedry Chorób
Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu



Wydział Lekarski I

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2017

Składam serdecznie podziękowania

*Mojemu Promotorowi,
Panu dr hab. n. med. Pawłowi Bogdańskiemu prof. UM
za życzliwość, opiekę naukową, wsparcie oraz cenne
rady w trakcie pisania pracy*

*Pani dr n. med. Monice Szulińskiej
za pomoc w realizacji badań i
wsparcie w trakcie pisania pracy*

Pracę dedykuję moim Rodzicom i Mężowi

1 SPIS TREŚCI

SPIS TABEL	6
SPIS WYKRESÓW	8
SPIS RYCIN	9
WYKAZ SKRÓTÓW	10
2 WSTĘP	13
2.1 OTYŁOŚĆ	13
2.2 MIAŻDŻYCA.....	22
2.3 ŚRÓDBŁONEK NACZYNIOWY	23
2.4 TKANKA TŁUSZCZOWA.....	28
2.5 OMENTYNA.....	35
3 ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	39
4 PACJENCI I METODY	40
5 WYNIKI	53
5.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ	53
5.2 STĘŻENIE OMENTYNY W SUROWICY KRWI W GRUPIE BADANEJ I GRUPIE KONTROLNEJ.....	57
5.3 OCENA DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO	58
5.4 ANALIZA KORELACYJNA MIĘDZY WYBRANYMI PARAMETRAMI	60
6 Dyskusja	73
6.1 OCENA STĘŻENIA OMENTYNY W SUROWICY KRWI U KOBIET Z OTYŁOŚCIĄ BRZUSZNĄ	73
6.2 OCENA STOPNIA DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO U KOBIET Z OTYŁOŚCIĄ BRZUSZNĄ	74
6.3 POSZUKIWANIE ZWIĄZKU POMIĘDZY STOPNIEM DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO A STĘŻENIEM OMENTYNY	75
6.4 PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY KLINICZNE.....	78
7 WNIOSKI	80
8 STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	81
9 STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	84
10 UCHWAŁA KOMISJI BIOETYCZNEJ	87

11	PIŚMIENNICTWO.....	89
-----------	---------------------------	-----------

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia odżywienia według WHO	14
Tabela 2. Klasyfikacja wartości obwodu talii i wskaźnika WHR według WHO.....	15
Tabela 3. Klasyfikacja otyłości na podstawie wskaźnika WHR.....	15
Tabela 4. Wybrane powikłania otyłości	21
Tabela 5. Wybrane adipocytokiny i ich rola	32
Tabela 6. Prędkość fali tętna- wartości normalne skategoryzowane względem wieku.	46
Tabela 7. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.	54
Tabela 8. Stężenie omentyny w surowicy krwi w grupie badanej i grupie kontrolnej.	57
Tabela 9. Wartość prędkości fali tętna w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	58
Tabela 10. Stężenie w surowicy biochemicznych wskaźników uszkodzenia śródbłonka naczyniowego w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	58
Tabela 11. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a parametrami antropometrycznymi w grupie badanej	60
Tabela 12. Korelacja między stężeniem omentyny w surowicy a parametrami antropometrycznymi w całej populacji	62
Tabela 13. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a wartościami ciśnienia tętniczego krwi w grupie badanej.....	64
Tabela 14. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a wartościami ciśnienia tętniczego krwi w całej populacji.....	64
Tabela 15. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a wartościami parametrów gospodarki lipidowej w grupie badanej.....	66
Tabela 16. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a wartościami parametrów gospodarki lipidowej w całej populacji.....	67
Tabela 17. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a prędkością fali tętna w grupie badanej.	69
Tabela 18. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a prędkością fali tętna w całej populacji.	69
Tabela 19. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a biochemicznymi parametrami uszkodzenia śródbłonka naczyniowego w grupie badanej.....	70

Tabela 20. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a biochemicznymi parametrami uszkodzenia śródbłonna naczyniowego w całej populacji.....	71
---	----

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Porównanie średniej masy ciała pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej.	55
Wykres 2. Porównanie średniej wartości BMI w grupie badanej i grupie kontrolnej.	55
Wykres 3. Porównanie średniego obwodu pasa w grupie badanej i grupie kontrolnej.	56
Wykres 4. Porównanie średniego %FAT w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	56
Wykres 5. Porównanie średniego stężenia omentyny w surowicy krwi grupy badanej i grupy kontrolnej.	57
Wykres 6. Porównanie średniego stężenia TNF- α w surowicy krwi w grupie badanej i grupie kontrolnej.	59
Wykres 7. Porównanie średniego stężenia CRP w surowicy krwi w grupie badanej i grupie kontrolnej	59
Wykres 8. Ujemna korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a masą ciała w grupie badanej	61
Wykres 9. Ujemna korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a BMI w grupie badanej.	61
Wykres 10. Korelacja między stężeniami omentyny w surowicy krwi a masą ciała i obwodem pasa w całej populacji	62
Wykres 11. Korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a BMI i %FAT w całej populacji.	63
Wykres 12. Korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a SBP w obu całej populacji.	65
Wykres 13. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a stężeniami w surowicy HDL i TG w całej populacji	68
Wykres 14. Korelacja między stężeniem omentyny i TNF- α w surowicy w grupie badanej. .	71
Wykres 15. Korelacja między stężeniem omentyny i TNF- α w surowicy w całej populacji. .	72
Wykres 16. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a stężeniem w surowicy CRP w całej populacji.....	72

SPIS RYCIN

Ryc. 1. RADWAG WPT 100/200 OW (Radwag, Radom, Polska)	42
Ryc. 2. BioScan 920-2 (Maltron, Essen, Wielka Brytania)	44
Ryc. 3. SphygmoCor XCEL (AtCor Medical PTY Ltd, Sydney, Australia)	45

WYKAZ SKRÓTÓW

- ACE – ang. angiotensin converting enzyme, konwertaza angiotensyny
- ACTH – ang. adrenocorticotrophic hormone, adrenokortykotropina
- ADP – ang. adenosine diphosphate, adenozy-5'-difosforan
- ASP – ang. acylation stimulating protein, białko stymulujące acylację
- ATP – ang. adenosine triphosphate, adenozy-5'-trifosforan
- BAI – ang. body adiposity index, wskaźnik otluszczenia ciała
- BAT – ang. brown adipose tissue, tkanka tłuszczowa brunatna
- BIA – ang. bioelectrical impedance analysis, bioimpedacja elektryczna
- BMI – ang. body mass index, wskaźnik masy ciała
- ChOD – oksydaza cholesterolowa
- CRP – ang. C-reactive protein, białko C-reaktywne
- DIC – ang. disseminated intravascular coagulation, zespół wykrzepiania śródnaczyniowego
- DBP – ang. diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze
- ECh – esteraza cholesterolowa
- EDHF – ang. endothelium derived hyperpolarizing factor, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący
- EDRF – ang. endothelial derived relaxing factor, śródbłonkowy czynnik rozkurczający
- ELISA – ang. enzyme-linked immunosorbent assay, metoda immunoenzymatyczna
- eNOS – ang. endothelial nitric oxide synthase, śródbłonkowa syntaza tlenku azotu
- ESC – ang. European Society of Cardiology, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- ESH – ang. European Society of Hypertension, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
- ET – ang. endothelin, endotelina
- ET-1 – ang. Endothelin 1, endotelina 1
- FAT% – procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie
- FDA – ang. Food and Drug Administration, Agencja ds. Żywności i Leków
- HDL – ang. high density lipoprotein, lipoproteina wysokiej gęstości
- HDR – ang. horseradish peroxidase, peroksydaza chrzanowa
- HOMA-IR – ang. homeostatic model assessment- insulin resistance, wskaźnik insulinooporności

ICAM-1 – ang. intercellular adhesion molecule-1, wewnątrzkomórkowa molekula adhezyjna-1

IGF-1 – ang. insulin-like growth factor 1, insulinopodobny czynnik wzrostu 1

IL-6 – ang. interleukin-6, interleukina 6

iNOS – ang. inducible endothelial nitric oxide synthase, indukowana syntaza tlenku azotu

KG- kinaza glicerolowa

L – lipaza

LDL – ang. low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości

LEP – ang. leptin, leptyna

MCP-1 – ang. monocyte chemotacting protein, czynnik chemotaktyczny dla monocytów

MONW – ang. metabolic-obese norm-weight, otyłość metaboliczna

MRI – ang. magnetic resonance imaging, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

mRNA – ang. messenger RNA, informacyjny RNA

NATPOL PLUS – badanie populacyjne- Nadciśnienie Tętnicze Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca

NATPOL – badanie populacyjne- Nadciśnienie Tętnicze w Polsce

NF- κ B – ang. nuclear factor κ B, transkrypcyjny czynnik jądrowy κ B

NO – ang. nitric oxide, tlenek azotu

NOS – ang. nitric oxide synthase, syntaza tlenku azotu

NS – ang. not significant, nieistotne statystycznie

OG – oksydazaglicerolowa

PAF – ang. platelet-activating factor, czynnik aktywujący płytki krwi

PAI/ tPA – ang. tissue plasminogen activator, tkankowy aktywator plazminogenu

PCOS – ang. polycystic ovary syndrome, zespół policystycznych jajników

PGI₂ – ang. prostaglandin I₂, prostaglandyna I₂

PKB – ang. protein kinase B, kinaza białkowa B

POD – peroksydaza

POLSCREEN – Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej

PWA – ang. pulse wave analysis, analiza fali tętna

PWV – ang. pulse wave velocity, prędkość fali tętna

REACH – ang. badanie- Reduction of Atherothrombosis for Continued Health

RNA – ang. ribonucleic acid, kwas rybonukleinowy

SAT – ang. subcutaneous adipose tissue, tkanka tłuszczowa podskórna

SBP – ang. systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze

SD – ang. standard deviation, odchylenie standardowe
SI – ang. stiffnes index, index sztywności naczyń
T2DM – ang. type 2 diabetes mellitus, cukrzyca typu 2
TCH – ang. total cholesterol, cholesterol całkowity
TFPI – ang. tissue factor pathway inhibitor, inhibitor drogi krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego
TG – ang. triglycerides, trójglicerydy
TNF- α – ang. tumor necrosis factor α , czynnik martwicy nowotworu α
TXA₂ – ang. thromoxane A₂, tromboksan A₂
VAT – ang. visceral adipose tissue, tkanka tłuszczowa trzewna
VCAM-1 – ang. vascular cell adhesion molecule-1, cząsteczka adhezji komórkowej naczyń-1
VEGF – ang. vascular enthotelial growth factor, naczyńniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu
VLDL – ang. very-low-density lipoprotein, lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości
vWF – ang. von Willenbrand factor, czynnik von Willenbranda
WAT – ang. white adipose tissue, tkanka tłuszczowa biała
WHO – ang. World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia
WHR – ang. waist to hip ratio, wskaźnik talia-biodro
WOBASZ – badanie- Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

2 WSTĘP

2.1 OTYŁOŚĆ

Definicja i częstość występowania

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) definiuje otyłość jako stan wynikający z nadmiernego lub nieprawidłowego nagromadzenia tkanki tłuszczowej w organizmie. Otyłość charakteryzuje się zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej u mężczyzn powyżej 25%, a u kobiet powyżej 30% masy ciała¹.

Według WHO w roku 2014 w skali światowej problem nadmiernej masy ciała dotyczył 39% osób powyżej 18 roku życia, w tym 38% mężczyzn i 40% kobiet, co stanowiło łącznie około 1,9 miliarda ludzi na świecie. U 600 milionów osób wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI) wynosił 30 kg/m² lub więcej, co zgodnie z obowiązującymi wytycznymi pozwala rozpoznać otyłość. Problem otyłości dotyczy 11% mężczyzn i 15% kobiet². Zjawisko nadmiernej masy ciała najczęściej jest obserwowane w Ameryce Północnej (61% mieszkańców ma nadwagę i 27% jest otyłych), najrzadziej w Azji Południowej (22% osób z nadwagą i 5 % z otyłością). Stwierdzono ścisłą zależność pomiędzy częstością występowania nadmiernej masy ciała a produktem krajowym brutto. Więcej osób z nadwagą występuje w krajach z wysokim dochodem, w uboższych państwach rozpowszechnienie otyłości jest mniejsze.

Szczególny dynamizm wzrostu liczebności osób z nadwagą i otyłością obserwowano na przestrzeni ostatnich 40 lat. W 2016 roku opublikowano dane oparte na analizie epidemiologicznej blisko 1700 badań populacyjnych, które obejmowały łącznie niemal 2 miliony osób. Autorzy raportu porównali dane z roku 1975 oraz 2014³. Wykazano wzrost średniego BMI u mężczyzn z 21,7 kg/m² w 1975 do 24,2 kg/m² w 2014 roku. Średnia wartość tego wskaźnika u kobiet wzrosła z 22,1 kg/m² w roku 1975 do niemal 25 kg/m² w roku 2014. W tym samym czasie liczba otyłych mężczyzn wzrosła z 34 milionów do 266 milionów, kobiet z 75 milionów do 375 milionów. W ciągu zaledwie czterech dekad doszło do gwałtownych zmian stosunku ilości osób z nieprawidłowo niską masą ciała do ilości osób z nadmierną masą ciała. Jeszcze w 1975 liczba osób ze zbyt niską masą ciała była dwukrotnie wyższa niż liczba osób z otyłością. Obecnie liczba osób z BMI \geq 30 kg/m² przeważa nad

ilością osób z BMI<25/kg². Powyższe zjawisko dotyczy wszystkich regionów świata poza Afryką Subsacharyjską i Azją.

Szczególnej uwagi wymaga narastający problem nadwagi i otyłości u dzieci. W 2013 roku 42 mln dzieci (tj. 6,3%) poniżej 5 roku życia miało nadmierną masę ciała. Dotyczy to zwłaszcza dzieci w krajach rozwijających się. W tych krajach przyrost liczebności populacji dzieci otyłych jest wyższy o około 30% niż w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że jeżeli nie zostaną podjęte zintegrowane działania zapobiegawcze, to w 2025 roku aż 11% dzieci poniżej piątego roku życia będzie otyłych. Ponadto dane epidemiologiczne wskazują, iż ponad 60% dzieci, u których występuje nadmierna masa ciała przed okresem dojrzewania będzie cierpiało z powodu nadwagi i otyłości w życiu dorosłym⁴.

Nadwaga występuje u około 50% społeczeństwa Polski. Dostępne wyniki Wieloośrodkowego Badania Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ 2003-2005r.) pokazują, że z powodu otyłości cierpi 22% kobiet i 21% mężczyzn w Polsce⁵. W badaniu POL-SCREEN wykazano, że w populacji wielkomiejskiej otyłość występuje u 33% kobiet i 22% mężczyzn⁶. Nowsze badanie NATPOL (2011r.) potwierdza stały przyrost populacji Polek i Polaków z nadmierną masą ciała. Aktualnie otyłość dotyczy co czwartego dorosłego mężczyzny w Polsce⁷.

Klasyfikacja otyłości

Wskaźnik BMI jest powszechnie używanym parametrem do rozpoznawania i klasyfikowania stanu odżywienia i stopnia otyłości- jest to iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach przez kwadrat wzrostu wyrażonego w metrach. Na podstawie BMI WHO dokonała podziału stanu odżywienia (Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia odżywienia według WHO

BMI [kg/m ²]	Klasyfikacja WHO
<18	niedowaga
18,5-24,9	norma
25,0-29,9	nadwaga
30,0-34,9	otyłość I°
35,0-39,9	otyłość II°
>40,0	otyłość III° (olbrzymia)

Podział otyłości ze względu na pomiary antropometryczne

Ocena rozmieszczenia tkanki tłuszczowej na podstawie wskaźnika talia-biodro (ang. waist to hip ratio, WHR)

Ten sposób klasyfikacji rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w ciele człowieka umożliwia rozróżnienie otyłości na brzuszną i pośladkowo-udową (Tabela 2). Wskaźnik talia-biodra to stosunek obwodu talii do obwodu bioder w centymetrach. Zgodnie z protokołem WHO pomiar obwodu talii należy wykonywać między dolnym brzegiem ostatniego wyczuwalnego żebra a szczytem grzebienia biodrowego. Pomiar obwodu bioder wykonuje się na wysokości krętarzy większych⁸.

Tabela 2. Klasyfikacja wartości obwodu talii i wskaźnika WHR według WHO

WSKAŹNIK	Wartości dla mężczyzn	Wartość dla kobiet	Ryzyko powikłań metabolicznych
WHR	≥0,90	≥0,85	Znacząco zwiększone
Obwód talii	>94 cm	>80 cm	Zwiększone
Obwód talii	>102 cm	>88 cm	Znacząco zwiększone

Tabela 3. Klasyfikacja otyłości na podstawie wskaźnika WHR

Typ otyłości	Wskaźnik WHR	
	mężczyźni	kobiety
brzuszna	≥ 1,0	≥ 0,8
Udowo-pośladkowa	<1,0	< 0,8

Ocena otyłości na podstawie wskaźnika otłuszczenia ciała

Wskaźnik otłuszczenia ciała (ang. body adiposity index, BAI) zaproponowany przez Bergmana w 2011 roku odzwierciedla zawartość procentową tłuszczu w organizmie osoby dorosłej⁹. BAI jest obliczany ze wzoru $BAI = \frac{\text{obwód bioder}}{\text{wzrost}^{1,5}} - 18$. Klinczna wartość tego

wzoru została potwierdzona pomiarem metodą dwuwiązkową absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego⁹.

Podział otyłości na podstawie fenotypu

Innym podziałem otyłości jest podział na podstawie fenotypu. Wyróżniamy otyłość gynoidalną, androidalną oraz otyłość metaboliczną z prawidłową masą ciała (ang. metabolically-obese normal-weight, MONW)¹⁰.

Otyłość androidalna

W tym typie otyłości gromadzenie tkanki tłuszczowej występuje przede wszystkim w jamie brzusznej i klatce piersiowej. Otyłość androidalna jest istotnym samodzielnym czynnikiem ryzyka zaburzeń metabolicznych i chorób sercowo-naczyniowych^{11,12}. Kryterium rozpoznawania otyłości androidalnej to obwód talii powyżej 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet¹³.

Otyłość gynoidalna

W tym typie otyłości tkanka tłuszczowa gromadzi się przede wszystkim w okolicach bioder, ud i pośladków. Jest ona w mniejszym stopniu przyczyną zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowym. Zazwyczaj nie powoduje ona istotnych zaburzeń metabolicznych, jest natomiast czynnikiem ryzyka m.in. zmian zwyrodnieniowych układu kostnego¹³.

Otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała

Otyłość metaboliczna jest diagnozowana u osób z prawidłową masą ciała (BMI<25 kg/m²), u których wzrasta ilość tkanki tłuszczowej trzewnej oraz współwystępują: insulinooporność, hiperinsulinemia, hipertriglicydemia oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Ten typ otyłości cechuje wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus, T2DM) oraz miażdżycy¹⁴.

Podział otyłości ze względu na etiopatogenezę

Otyłość pierwotna

Jest to rodzaj otyłości wynikający z utrzymującego się dodatniego bilansu energetycznego w wyniku nadmiernej podaży kalorii w stosunku do wydatku energetycznego¹⁵.

Otyłość wtórna

Jest to otyłość, która wynika z zaburzeń metabolicznych, współistniejących chorób lub stosowanej farmakoterapii. Jej przyczyną mogą być¹⁶:

- zaburzenia endokrynologiczne takie jak: niedoczynność tarczycy, choroba i zespół Cushinga, zespół policystycznych jajników (ang. polycystic ovary syndrome, PCOS), niedobór hormonu wzrostu, hipogonadyzm, rzekoma niedoczynność przynależyc
- zespoły uwarunkowane genetycznie: zespół Cohena, zespół Alstöma, zespół Pradera-Williego, zespół Bardeta-Biedla, zespół Borjeson-Forsaman-Lehmana
- uszkodzenie podwzgórza – uszkodzenia pooperacyjne, stany zapalne, choroby zwyrodnieniowe, guzy, wady rozwojowe, urazy ośrodkowego układu nerwowego
- przewlekle stosowana farmakoterapia – glikokortykosterydy, niektóre leki przeciwdepresyjne, uspakajające, przeciwpadaczkowe, nadmierne dawki insuliny, pochodne sulfonilomocznika, progestageny, leki β -adrenolityczne, pochodne fenotiazyny

Etiopatogeneza otyłości

Najczęściej występującą przyczyną otyłości jest dodatni bilans energetyczny. Otyłości mogą również sprzyjać czynniki zewnątrzustrojowe jak i wewnątrzustrojowe, takie jak m.in. czynniki genetyczne. Czynniki genetyczne jako jedne z wielu współwystępujących czynników ryzyka, sprzyjają wystąpieniu otyłości i promują nieprawidłowy przyrost masy ciała u 15-40% chorych. Ich obecność nie jest jednak równoznaczna z wystąpieniem otyłości^{17,18}.

Wpływ środowiska na rozwój otyłości

Postęp technologiczny, rozwój środków transportu, mechanizacja przemysłu i rolnictwa, ułatwienia w gospodarstwie domowym doprowadziły do niekorzystnych modyfikacji stylu życia promując jego formy o ograniczonej aktywności ruchowej. Aktualnie aktywność fizyczna jest zmniejszona w stosunku do minionych pokoleń¹⁹. Istotnym czynnikiem środowiskowym sprzyjającym powstawaniu otyłości jest szeroka dostępność wysokokalorycznych produktów spożywczych z małą zawartością substancji odżywczych. Tego typu produkty mają istotny wpływ na pobudzanie apetytu, co utrudnia kontrolę ich spożycia²⁰. Żywność wysoko przetworzona jest uboga w błonnik i białko, co utrudnia osiągnięcie stanu sytości. W badaniach eksperymentalnych na szczurach wykazano, że ekspozycja na wysokoprzetworzone pokarmy z dużą zawartością cukru, tłuszczu i soli prowadzi do zmian neurobiologicznych i zmian w zachowaniu, które są podobne do stanu uzależnienia. Podobne zmiany potwierdzono w badaniach neuroobrazowych u ludzi. Wyciągnięto wnioski, że spożycie ubogiej w błonnik i białko żywności oraz środków odurzających stymuluje podobny rodzaj aktywności mózgu^{21,22}. Problem ten w dużym stopniu dotyczy dzieci, które wykazują silniejsze preferencje w stosunku do słodkiego smaku niż osoby dorosłe. Duża ekspozycja na taką żywność w dzieciństwie prowadzi do złych nawyków żywieniowych w dorosłości²³.

Na kształtowanie nawyków żywieniowych wpływa wiele czynników. Niezwykle ważne są czynniki społeczne, emocjonalne i poznawcze. Badania wykazały, że otyłość występuje częściej u dzieci, u których rodzic tej samej płci był otyły, bez powiązania z czynnikami genetycznymi²⁴. Kolejnym czynnikiem kształtującym nawyki żywieniowe jest wielkość porcji posiłku, dostępność produktów i ich cena. Tanie produkty żywnościowe o niższej wartości zdrowotnej są promowane przez przemysł, ponieważ przynoszą większy zysk finansowy^{25,26}.

Wpływ czynników genetycznych na rozwój otyłości

Na podstawie metaanalizy obejmującej 25000 bliźniąt i 50000 członków ich rodzin rodzin wykazano, że w etiopatogenezie nadwagi i otyłości istotną rolę obok czynników środowiskowych pełnią uwarunkowania genetyczne, które determinują podatność na wpływ czynników środowiskowych²⁷. Wykazano, że w patogenezie otyłości potencjalną rolę

odgrywać mogą geny regulujące homeostazę i termogenezę, adipogenezę, syntezę białek sygnalizacyjnych oraz geny odpowiedzialne za transdukcję sygnału leptyna-insulina²⁸.

Otyłość uwarunkowana jednogenowo

Jest to bardzo rzadko występujący typ otyłości. Powodujące go mutacje są dziedziczone zgodnie z prawami Mendla i mogą występować w co najmniej 11 genach, ale większość z nich związana jest z genem dla receptora melanokortyny 4^{29,30,31}. Melanokortyna odpowiada za podwzgórzową kontrolę apetytu. Cechą fenotypową osób z mutacją tego genu jest przede wszystkim otyłość, inne efekty mutacji są mniej charakterystyczne^{32,33,34}.

Mutacją o stosunkowo dużym znaczeniu klinicznym jest mutacja genu leptyny i receptora leptyny. Leptyna odgrywa rolę w kontrolowaniu apetytu. Fenotypowo chorzy z tą mutacją charakteryzują się otyłością już w pierwszych miesiącach życia³⁵. Chorzy ci mają bardzo silną polifagię z towarzyszącą agresją przy próbie ograniczenia podaży jedzenia. Otyłość tych pacjentów wynika głównie z nadmiernej podaży energii. W leczeniu pacjentów z potwierdzoną mutacją genu leptyny skuteczne jest podawanie egzogennej leptyny³⁶.

Otyłość uwarunkowana wielogenowo

Aktualnie intensywnym badaniom dotyczącym udziału w patogenezie otyłości poddanych jest około 240 genów zaangażowanych w gospodarkę metaboliczną organizmu, przede wszystkim w takie procesy jak zapotrzebowanie energetyczne, kontrola apetytu, metabolizm glukozy i tłuszczów. Wykryto liczne warianty genów, które w niekorzystnych warunkach środowiskowych mogą w istotny sposób wpływać na rozwój otyłości^{29,37,38}.

Otyłość występująca w zespołach genetycznych

Najbardziej klasycznym przykładem tego typu otyłości jest zespół Pradera Williego. Główne cechy fenotypowe tego zespołu to oprócz otyłości: niepełnosprawność umysłowa, hypogonadyzm, niski wzrost, podwyższone stężenie greliny we krwi. W tym schorzeniu szybko rozwijają się zaburzenia gospodarki lipidowej oraz dochodzi do rozwoju cukrzycy typu 2. Inne zespoły genetyczne przebiegające z otyłością to m. in. Zespół Cohena, Alströma oraz Bardet-Biedla³⁹.

Inne czynniki etiologiczne wpływające na rozwój otyłości

Z uwagi na epidemię otyłości liczne badania naukowe skupiają się na poszukiwaniu przyczyn tej choroby. Pod uwagę bierze się wiele czynników takich jak:

- infekcje wirusowe – wykazano związek pomiędzy zakażeniem adenowirusem a występowaniem otyłości u ludzi⁴⁰
- niedobór wapnia i witaminy D – badania populacyjne wykazały, że dieta bogata w wapń ogranicza kumulację tkanki tłuszczowej i przyrost masy ciała w okresach zwiększonej podaży energetycznej⁴¹. Wykazano związek otyłości z niskimi stężeniami 25-hydroksy witaminy D. Udowodniono, że niskie stężenie we krwi witaminy D jest niezależnym czynnikiem ryzyka otyłości i koreluje negatywnie z BMI zarówno u kobiet jak i u mężczyzn^{42,43}
- zaburzona mikroflora jelit – nieprawidłowa flora jelit wpływa negatywnie na endokrynną oś jelita-mózg^{44,45}
- niedobór snu – wykazano, że krótkotrwałe ograniczenie snu wywiera wpływ na funkcje endokryne organizmu. Prowadzi do obniżenia stężenia we krwi leptyny, podwyższenia stężenia greliny i znacznego wzrostu łaknienia⁴⁶. W długotrwałej obserwacji u osób śpiących krócej niż osiem godzin na dobę wykazano negatywną korelację długości snu z BMI, zauważono również związek pomiędzy zmniejszoną ilością snu a obniżoną tolerancją glukozy⁴⁷
- nieprawidłowe odżywianie kobiet w ciąży i rezygnacja z karmienia piersią. Obserwowano, że kluczową rolę w rozwoju nadmiernej masy ciała pełni nieprawidłowy sposób odżywiania kobiet w ciąży. Niekorzystny jest zarówno niedobór jak i nadmiar składników pokarmowych w diecie ciężarnej, co może prowadzić do zaburzeń funkcjonowania łożyska i w konsekwencji do otyłości brzusznej u dziecka⁴⁸. Wiele badań wskazuje na profilaktyczne aspekty karmienia piersią dla dziecka ze względu na korzystny skład mleka kobiecego⁴⁹

Powikłania otyłości

Otyłość i nadwaga były bezpośrednią przyczyną 3,4 mln zgonów w 2010 roku. Nadmierna masa ciała stała się częstszą przyczyną umieralności niż nieprawidłowo niska masa ciała⁴. Najczęstsze choroby i zaburzenia będące skutkiem nadmiernej masy ciała przedstawiono w tabeli 4.

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów. Wykazano, że otyłość w istotny sposób zwiększa częstość ich występowania. Udowodniono, że u osób z nadmierną masą ciała miażdżyca rozwija się szybciej i wcześniej obserwowane są jej kliniczne konsekwencje niż u chorych z prawidłową masą ciała.

Tabela 4. Wybrane powikłania otyłości

Układ sercowo- naczyniowy	Nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dusznica bolesna, udar mózgu, migotanie przedsionków ⁵⁰
Zaburzenia metaboliczne	Insulinooporność, cukrzyca typu 2 ^{51,52,53}
Układ pokarmowy	Kamica pęcherzyka żółciowego ⁵⁴ , ostre zapalenie trzustki ^{55,56} , niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby ⁵⁷
Układ oddechowy	Zespół obturacyjnego bezdechu sennego, astma ⁵⁸
Układ kostno-stawowy	Choroba zwyrodnieniowa stawów ⁵⁹
Choroby nowotworowe	Rak jelita grubego, rak prostaty, rak piersi, rak śluzówki macicy, rak pęcherzyka żółciowego ^{60,61,62}
Zaburzenia psychosocjologiczne	Depresja, niskie poczucie własnej wartości ^{63,64}

2.2 MIAŻDŻYCA

Miażdżyca to przewlekła choroba zapalna tętnic, cechująca się tworzeniem charakterystycznych zmian w ścianie naczynia, z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem⁶⁵.

Miażdżyca to najczęstsza wieloczynnikowa choroba aorty i głównych tętnic elastycznych, powodująca liczne patologie takie jak choroba wieńcowa i naczyniowe incydenty mózgowie. Rozwojowi miażdżycy sprzyjają takie czynniki jak hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów i zakrzepica. Szacuje się, że udział czynników genetycznych w rozwoju miażdżycy wynosi 40-60%⁶⁵. Czynniki te przyczyniają się do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Złogi lipidów pod postacią blaszki miażdżycowej prowadzą do utlenienia tłuszczu w ścianie naczyń krwionośnych, który to proces jest źródłem wolnych rodników uszkadzających komórki śródbłonna i mięśni gładkich. Lipidy są fagocytowane przez makrofagi, które przekształcają się w komórki piankowate. Blaszka miażdżycowa powiększa się dzięki narastającym depozytom lipidów w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych. Szybki wzrost komórek mięśni gładkich i fibroblastów w obrębie blaszki przyczynia się do narastania ognisk miażdżycy i ich zwłóknienia albo zwapnienia⁶⁶.

Zmiany miażdżycowe w tętnicach powstają nieregularnie pomimo równomiernego oddziaływania czynników ryzyka na wszystkie naczynia w organizmie. Pierwsze i najszybciej narastające zmiany są obserwowane w proksymalnych odcinkach tętnic, w miejscach rozwidleń naczynia oraz w łuku aorty. Zauważono również, że naczynia z mniejszą ilością gałęzi są bardziej odporne na rozwój miażdżycy- np. tętnica ramienna czy tętnica piersiowa wewnętrzna⁶⁵.

Miażdżyca leży u podstawy chorób sercowo naczyniowych, które są główną przyczyną śmierci i niepełnosprawności w Europie. Znaczny odsetek zgonów na Starym Kontynencie jest spowodowany chorobą wieńcową, jednak na niekorzystne rokowanie odnośnie długości życia wpływają też inne choroby sercowo-naczyniowe takie jak udar mózgu, niewydolność nerek i powikłania związane z niedokrwieniem kończyn dolnych. W rejestrze REACH (Reduction of Atherotrombosis for Continued Health) wykazano, że u dużej grupy pacjentów z przewlekłą chorobą sercowo- naczyniową występuje choroba naczyń mózgowych, choroba tętnic kończyn dolnych albo obie te choroby równocześnie⁶⁷.

2.3 ŚRÓDBŁONEK NACZYNIOWY

Podstawą negatywnego wpływu otyłości na układ sercowo-naczyniowy są zaburzenia funkcji śródbłonka, obserwowane na każdym etapie procesu miażdżycowego. Śródbłonek zbudowany jest z komórek wyściełających łożysko naczyniowe w organizmie. Jego powierzchnia wynosi 7000 m² i masa 1 kg. To największy organ w organizmie, który bierze udział między innymi w regulacji napięcia naczyniowego, w hemostazie, aktywacji stanu zapalnego i proliferacji⁶⁸.

Budowa, pochodzenie i podstawowe funkcje śródbłonka

Śródbłonek to rodzaj nabłonka jednowarstwowego płaskiego pokrywający wewnętrzną powierzchnię naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz serca. Komórki śródbłonka naczyniowego są pochodzenia mezenchymalnego. Jądra komórkowe uwypuklają się do światła naczyń tworząc zgrubienia cytoplazmy. Komórki śródbłonka mają kształt wielokątny i wydłużony, przylegają do siebie i są połączone strefami zamykającymi i połączeniami typu „nexus”. Cytoplazma komórek śródbłonka zawiera liczne pęcherzyki, które służą do transportu substancji za pomocą pinocytozy i transcytozy. Gazy i substancje chemiczne są przenoszone przez śródbłonek drogą dyfuzji. Przez śródbłonek ze światła naczyń włosowatych do tkanek mogą przechodzić leukocyty⁶⁹.

Śródbłonek bierze udział w wielu procesach fizjologicznych. Jest odpowiedzialny za regulację przepływu i ciśnienia krwi, syntezę i wydzielanie substancji biologicznie aktywnych, kontrolę przepływu substancji odżywczych, angiogenezę, reakcję zapalną i mechanizmy odpornościowe⁷⁰. Uczestnicząc w tych procesach śródbłonek wydziela wiele substancji, takich jak m.in. prostacyklina (PGI₂), która zapobiega agregacji płytek oraz rozszerza naczynia krwionośne; endoteliny (ang. endothelin, ET), które stymulują skurcz mięśni gładkich naczyń i pobudzają komórki do podziałów; tlenek azotu (ang. nitric oxide, NO), który działa wazodylatacyjnie; konwertaza angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme, ACE), która przekształca angiotensynę-1 w angiotensynę-2⁶⁹.

Rola śródbłonka naczyniowego

Regulacja napięcia ściany naczynia krwionośnego

Śródbłonek odpowiada za regulację napięcia ściany naczyń krwionośnych poprzez wydzielanie czynników wazodylatacyjnych i wazoknstrykcyjnych. Po raz pierwszy proces ten został opisany przez Roberta Furchgotta i Johna Zawadzkiego w 1980 roku. Autorzy wykazali istnienie śródbłonkowego czynnika rozkurczającego (ang. endothelial derived relaxing factor, EDRF)⁷¹. Kolejne badania potwierdziły, że EDRF to tlenek azotu (NO)⁷². NO powstaje w wyniku metabolizmu argininy. Katalizatorem reakcji jest syntaza tlenku azotu (ang. nitric oxide synthase, NOS). Komórki śródbłonka wydzielają jej formę śródbłonkową (ang. endothelial nitric oxide synthase, eNOS)⁷³.

Tlenek azotu

Podstawowe wydzielanie NO reguluje napięcie naczyń krwionośnych i zabezpiecza ich powierzchnię przed powstawaniem zakrzepów. Synteza NO stymulowana jest przez agonistów zależnych od receptora (acetylocholina i bradykinina) i jony wapnia niezależne od receptora, jak również przez fluktuacje w przepływie krwi^{74,75}.

Wyprodukowana cząsteczka tlenku azotu szybko dyfunduje przez błonę komórkową do wnętrza miocytów. Okres półtrwania jest krótki i wynosi około 6 s, ponieważ jest szybko inaktywowana przez tlen i związki utleniające⁷⁶.

NO działa też hamująco na przyleganie leukocytów do śródbłonka. Odgrywa rolę w odbudowie ściany naczynia poprzez upośledzenie migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich ściany naczynia jednocześnie stymulując ruch i podziały komórek śródbłonka. Zapobiega powstaniu skrzepliny poprzez przeciwdziałanie aktywacji, agregacji i adhezji płytek krwi. Może również pośrednio promować degradację trombocytów⁷⁷.

Inne czynniki wydzielane przez śródbłonek naczyniowy

Oprócz NO śródbłonek wpływa na regulowanie ciśnienia i przepływu krwi przez wydzielanie takich czynników jak:

- prostacyklina (ang. prostaglandyn I-2, PGI₂) – jest to substancja wpływająca na napięcie mięśniówki naczyń. Jest syntetyzowana przez komórki śródbłonka w

odpowiedzi na czynniki humoralne lub uszkodzenie toksyczne⁷⁰. PGI₂ chemicznie jest eikozanoidem- pochodną kwasu arachidonowego. Receptor dla prostacykliny występuje na płytkach krwi i na komórkach mięśni gładkich naczyń. Rola prostacykliny to koordynacja skurczu naczyń i agregacji płytek w uszkodzonych naczyniach⁷⁸

- śródbłonkowy czynnik hyperpolaryzujący (ang. endothelium derived hyperpolarizing factor, EDHF) oraz endotelina (ET) – to peptydy odpowiedzialne za skurcz naczyń i proliferację. Najlepiej poznana jest endotelina 1 (ET-1). Powoduje skurcz mięśniówki naczyń. Skurcz naczyń spowodowany endoteliną trwa dłużej niż czas jej połączenia z receptorem. Wynika to z długo utrzymującego się podwyższonego stężenia Ca²⁺ powstałego na skutek przyłączenia ET do receptora. Antagonistycznie aktywacja receptora ET aktywuje wydzielanie NO i PGI₂ przez śródbłonek. NO hamuje wydzielanie ET, natomiast ET w ujemnym sprzężeniu zwrotnym hamuje wydzielanie iNOS. Oddziaływanie ET-1 z receptorem odpowiada za utrzymywanie podstawowego napięcia naczyń. ET-1 powoduje proliferację mięśni gładkich^{70,79}
- tromboksan A₂ (ang. thromboxan A-2, TXA₂) – wytwarzany jest głównie przez płytki krwi i komórki śródbłonka. Działanie TXA₂ wyraża się w silnym obkurczaniu naczyń, zwiększonej agregacji płytek i rozroście mięśniówki naczyń⁸⁰
- czynnik aktywujący płytki (ang. platelet-activating factor, PAF), chemicznie jest fosfolipidem, nie jest przechowywany wewnątrz komórek, ale jest produkowany w odpowiedzi na czynniki humoralne i stres. Odpowiada za obkurczanie mięśniówki i zwiększa przyleganie leukocytów do śródbłonka^{70,78}
- Angiotensyna – w komórkach śródbłonka zachodzi proces przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II, która odpowiada za skurcz naczyń. Dzieje się to na powierzchni śródbłonka, wewnątrz naczyń, dzięki aktywności konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme, ACE). ACE znajduje się w błonie komórkowej śródbłonka, zwłaszcza w mocno unaczynionych organach takich jak płuca. Angiotensyna II odpowiada za skurcz mięśniówki naczyniowej, proliferację komórek mięśni gładkich, syntezę i wydzielanie aldosteronu i wzrost ciśnienia krwi⁸¹
- czynnik aktywujący płytki i leukotrieny⁷⁰

Rola śródbłonka w hemostazie

Jednym z zadań śródbłonka jest utrzymanie równowagi pomiędzy czynnikami krzepnięcia i czynnikami przeciwkrzepliwymi, zarówno w prawidłowym jak i uszkodzonym naczyniu ⁸². W procesie tym uczestniczą liczne substancje produkowane przez komórki śródbłonka naczyniowego:

- proteoglikan heparanu – to substancja o właściwościach antykoagulacyjnych. Znajduje się on na powierzchni śródbłonka i w warstwie podśródbłonkowej. Pełni rolę kofaktora inhibitora proteaz serynowych, między innymi antytrombiny III ⁸³
- trombomodulina – obecna jest przede wszystkim w mikrokrażeniu płuc. Oddziałuje z trombiną przyczyniając się do aktywacji białka C, które w obecności białka S inaktywuje czynniki krzepnięcia Va i VIIa i działa antykoagulacyjnie ^{82,83}
- prostacyklina i tlenek azotu – wpływają na agregację i adhezję płytek hamując ją ⁸³
- inhibitor zewnątrzpochodnej drogi układu krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego (ang. tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Czynnikiem ten działa przeciwkrzepliwie. Wymaga on obecności czynnika Xa i w jego obecności hamuje aktywność kompleksu tkankowego i czynnika VIIa. TFPI produkowany jest również w wątrobie, ale w przypadku ostrej niewydolności wątroby jego poziom pozostaje niezmienny, natomiast w przypadku zespołu rozsianego wykrzepiania (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), odnotowano jego obniżony poziom co wskazuje na większą rolę śródbłonka w jego produkcji ⁸³
- czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand factor, vWF) – jest stale uwalniany do krwiobiegu, ale pewna pula jest przechowywana w cytoplazmie, obecny jest też w ziarnistościach α płytek krwi i podśródbłonkowej tkanki łącznej. Czynnikiem von Willebranda umożliwia adhezję płytek krwi w miejscu uszkodzenia śródbłonka i odsłonięcia tkanki łącznej. Może również stabilizować aktywność czynnika VIII poprzez jego związanie. Zmniejszona aktywność lub ilość vWF wywołuje objawy skazy krwotocznej mogące się objawiać licznymi wylewami podskórnymi, wylewami do stawów, krwawieniem z dziąseł czy nosa. Zespół tych objawów opisywany jest jako choroba von Willebranda ⁸⁴
- tkankowy aktywator plazminogenu (ang. tissue plasminogen activator, t-PAI) – jest substancją uczestniczącą w procesach hemostazy. To proteaza serynowa, która jest

produkowana w komórkach śródbłónka i dalej uwalniana do krwiobiegu. Tkankowy aktywator plazminogenu samodzielnie aktywuje plazminogen w niewielkim stopniu do momentu związania z włóknikiem. Obecność włóknika zwiększa zdolność t-PAI do aktywacji plazminogenu nawet tysiąckrotnie. Powstała w wyniku tego procesu plazmina może degradować białka tworzące skrzep⁸⁵

Obecnie przyjmuje się, że kluczową rolę w rozwoju miażdżycy odgrywa dysfunkcja śródbłónka występująca miejscowo lub obejmująca cały organizm. Cechy dysfunkcji śródbłónka obserwowane są u pacjentów z nadmierną masą ciała. Dysfunkcji śródbłónka towarzyszy nasilenie stanu zapalnego w obrębie naczynia, proliferacja komórek mięśni gładkich, zwiększona oksydacja lipoprotein, zwiększona adhezja komórek i aktywność prozakrzepowa. Zmiany te odpowiadają za aktywację procesu zapalno-zakrzepowego i remodeling naczyniowy, które są wczesnymi stadiami rozwoju miażdżycy. Udowodniono, że dysfunkcja śródbłónka jest w niezależny sposób związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo–naczyniowym⁸⁶.

Dążenie do zrozumienia znaczenia dysfunkcji śródbłónka naczyniowego w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadmierną masą ciała stworzyło podstawę do przeprowadzenia badań pozwalających na identyfikację mechanizmów prowadzących do rozwoju zaburzeń śródbłónka w otyłości. Bez wątpienia istotne znaczenie mają choroby i zaburzenia, które stanowią klasyczne powikłania otyłości tj. nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Ich negatywny wpływ na funkcje śródbłónka został dobrze poznany i opisany. Wyniki badań ostatnich lat wykazują, że potencjalną rolę w rozwoju dysfunkcji śródbłónka naczyniowego u pacjentów z nadmierną masą ciała mogą odgrywać produkty tkanki tłuszczowej.

2.4 TKANKA TŁUSZCZOWA

Budowa tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa zbudowana jest z adipocytów, komórek tkanki łącznej, podścieliska, komórek śródbłonka naczyniowego i włókien nerwowych⁸⁷. W tkance tłuszczowej znajdują się również komórki układu odpornościowego- leukocyty i makrofagi. Ich ilość zwiększa się wraz ze wzrostem masy tkanki tłuszczowej⁸⁸.

Na podstawie budowy histologicznej wyróżnia się dwa rodzaje tkanki tłuszczowej: tkankę tłuszczową białą określaną również jako żółtą (ang. white adipose tissue, WAT) i tkankę tłuszczową brunatną (ang. brown adipose tissue, BAT).

W życiu płodowym jako pierwsze różnicują się komórki tłuszczowe brunatne i jest to pierwotny proces tworzenia tkanki tłuszczowej, natomiast pod koniec życia płodowego rozpoczyna się wtórny proces tworzenia tkanki tłuszczowej białej. Dzieje się to w mechanizmie insulinozależnym. Insulina związana z receptorem insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (ang. insulin-like growth factor 1, IGF-1) inicjuje syntezę przez preadipocyty lipazy proteinowej i akumulację tłuszczu w małych kroplach. Małe krople łączą się w dużą kroplę gromadzącą tłuszcz. Depozyty tłuszczu komórkowego przesuwają jądro na obrzeże adipocytu i komórka przyjmuje pod mikroskopem wygląd sygnetu. Proces adipogenezy zachodzi podczas życia prenatalnego i postnatalnego⁶⁹.

Tkanka tłuszczowa brunatna

Tkanka tłuszczowa brunatna zbudowana jest z komórek tłuszczowych brunatnych. Ich cytoplazma zawiera liczne drobne, równomiernie rozmieszczone krople tłuszczu oraz mitochondria z dobrze wykształconymi grzebieniami. Jądro znajduje się centralnie. Tkanka ta pod mikroskopem jest brązowa lub czerwona z powodu silnego unaczynienia oraz cytochromów obecnych w licznych mitochondriach⁶⁹. U osób dorosłych występuje pod skórą w okolicy międzyłopatkowej, w śródpiersiu, w szyi, wzdłuż tętnic szyjnych i podobojczykowych, w dole pachowym, w okolicy nerek i nadnerczy⁸⁹. Ten rodzaj tkanki tłuszczowej jest charakterystyczny dla noworodków i dzieci. W trakcie życia zanika przekształcając się w tkankę tłuszczową żółtą. Uczestniczy w procesach termoregulacji ustroju dzięki wytwarzaniu ciepła⁶⁹.

Tkanka tłuszczowa biała (żółta)

Tkanka tłuszczowa biała zbudowana jest z komórek mających pod mikroskopem kształt sygnetu, gdzie jądro i organelle komórkowe są zepchnięte na obwód. Cytoplazma mieści liczne mitochondria, aparat Golgiego, siateczkę śródplazmatyczną ziarnistą i gładką oraz wolne rybosomy. Tłuszcz, który jest gromadzony w adipocytach, pochodzi z trzech źródeł: z tłuszczu pokarmowego; trójglicerydów syntetyzowanych w wątrobie oraz z trójglicerydów syntetyzowanych w adipocytach w procesach lipogenezy. Procesem odwrotnym do lipogenezy jest lipoliza. Lipoliza uruchomiana jest, kiedy wzrasta zapotrzebowanie organizmu na energię. Enzymem, który uczestniczy w rozkładzie tłuszczu zamagazynowanego w adipocytach jest lipaza. Uwalnianie lipidów kontrolowane jest przez adrenalinę, glukagon, adrenokortykotropinę (ang. adrenocorticotropic hormone, ACTH). Insulina i prostaglanyny są odpowiedzialne za hamowanie aktywności lipazy, a co za tym idzie, za zahamowanie rozpadu tłuszczu. Tkanka tłuszczowa żółta jest bogato unaczyniona i unerwiona przez współczulny układ nerwowy⁶⁹.

Rozkład tkanki tłuszczowej żółtej cechuje dymorfizm płciowy. U kobiet stanowi około 25% masy ciała z większym nagromadzeniem w okolicach pośladków, ud i sutków. U mężczyzn stanowi około 20% masy ciała i gromadzi się na karku, w okolicy barków i w okolicy łędźwiowo-krzyżowej⁹⁰.

Podział tkanki tłuszczowej wg rozmieszczenia

Ze względu na lokalizację tkankę tłuszczową dzielimy na tkankę tłuszczową podskórną (ang. subcutaneous adipose tissue, SAT) i tkankę tłuszczową trzewną (ang. visceral adipose tissue, VAT).

Tkanka tłuszczowa podskórna

Tkanka tłuszczowa podskórna zlokalizowana jest głównie w okolicy pośladkowo-udowej, na tułowiu i w przedniej ścianie brzucha. Stanowi około 80% całkowitej tkanki tłuszczowej⁹¹. Jest słabiej unaczyniona i unerwiona niż VAT i gromadzi mniej komórek odpornościowych i zapalnych. Zawiera większą liczbę adipocytów o małych rozmiarach i bardziej wrażliwych na działanie insuliny. Krew z SAT odprowadzana jest przez żyły systemowe⁹³.

Tkanka tłuszczowa trzewna

Tkanka tłuszczowa trzewna stanowi około 20% masy całkowitej tkanki tłuszczowej i jest głównie zlokalizowana w jamie otrzewnej. Około jedna czwarta masy VAT znajduje się w przestrzeni zaotrzewnowej⁹². Mimo, że tkanka tłuszczowa trzewna stanowi mniejszą część tkanki tłuszczowej w organizmie, jej rola jest istotna- w wielu badaniach wykazano jej silny związek z ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego i powikłań sercowo-naczyniowych. Jest lepiej ukrwiona i unerwiona w porównaniu do SAT, gromadzi więcej komórek odpornościowych i zapalenia. Metabolity komórek VAT trafiają do żyły wrotnej i wpływają na metabolizm wątroby⁹³. Märin et al. wykazał silną zależność pomiędzy masą tkanki tłuszczowej trzewnej a parametrami metabolicznymi- stężeniem glukozy we krwi, stężeniem insuliny oraz ciśnieniem tętniczym skurczowym⁹³. W innym badaniu wykazano, że otyłość brzuszna związana jest ze wzrostem stężenia w surowicy trójglicerydów i spadkiem stężenia cholesterolu frakcji HDL, jak również z narastającą insulinoopornością⁹⁴.

Masa VAT wzrasta z wiekiem niezależnie od płci zarówno u osób o prawidłowej masie ciała, z nadwagą i osób otyłych, jednak proces ten jest bardziej nasilony u mężczyzn niż u kobiet⁹⁵. Przyrost tkanki tłuszczowej trzewnej odbywa się w korelacji linearnej z wiekiem u mężczyzn, natomiast u kobiet nachylenie krzywej zależności przyrostu tkanki wisceralnej od wieku jest bardziej płaskie. Ta korzystna zależność u kobiet utrzymuje się do okresu okołomenopauzalnego. W okresie postmenopauzalnym przyrost tkanki trzewnej jest u kobiet prawie taki sam jak u mężczyzn⁹⁶.

Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego

Drugą bardzo ważną funkcją tkanki tłuszczowej jest funkcja wydzielnicza. Tkanka tłuszczowa jest aktywnym organem endokrynnym wydzielającym biologicznie czynne peptydy zwane adipocytokinami (adipokinami). Obecnie jest uznawana za największy organ wydzielania wewnętrznego^{97,98}.

Wśród wielu cytokin wydzielanych przez tkankę tłuszczową wyróżniamy⁸⁹:

- leptyna- kontroluje homeostazę energetyczną, wpływając na metabolizm węglowodanów i lipidów (hamuje glukoneogenezę w wątrobie, zwiększa transport glukozy do mięśni szkieletowych, obniża stężenie glukozy we krwi i poprawia insulinooporność). Dostarcza informacji o stanie energetycznym do podwzgórza, bierze udział w regulacji ośrodka głodu i sytości

- adiponektyna – odpowiada za homeostazę glikemii (hamuje glukoneogenezę) i lipidemii, zwiększa insulinowrażliwość, ma działanie przeciwzapalne
- aezystyna – wpływa na insulinoporność, bierze udział w procesach zapalnych.
- adipsyna i białko stymulujące acylację (ang. acylation stimulating protein, ASP), odpowiada za alternatywną drogę aktywacji układu dopełniacza
- czynnik martwicy nowotworu alfa i interleukina 6 – to cytokiny produkowane przez różne rodzaje komórek w organizmie. Są odpowiedzialne za powstawanie insulinoporności
- inhibitor aktywatora plazminogenu – białko związane z układem krzepnięcia
- angiotensynogen – białko układu renina-angiotensyna- aldosteron
- czynnik chemotaktyczny dla monocytów (ang. monocyte chemotacting protein, MCP-1)
- czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF) – czynnik wpływający na angiogenezę
- pozostałe adipocytokiny – m.in. omentyna, wisfatyna, waspina

Tabela 5. Wybrane adipocytokiny i ich rola

Adipokina	Funkcje fizjologiczne	Stężenie w otyłości	Kontrowersje
HOMEOSTAZA ENERGETYCZNA			
Leptyna	Działanie korzystne <ul style="list-style-type: none"> • ↑wydatku energetycznego • ↓podaży energii 	↑	Większość osób otyłych nie jest wrażliwa na egzogennie podawaną leptynę.
HOMEOSTAZA GLUKOZY			
Adiponektyna	Działanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↑utleniania glukozy • ↓glukoneogenezy • ↑insulinowrażliwości 	↓	Zaburzona synteza i sekrecja adiponektyny może stanowić jedną z przyczyn rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2 u osób otyłych.
Omentyna	Działanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↑wychwytu glukozy • ↑insulinowrażliwości 	↓	Zmniejszona produkcja i wydzielanie omentyny może stanowić czynnik ryzyka zespołu metabolicznego.
Rezystyna	Działanie niekorzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↑glukoneogenezy • ↓insulinowrażliwości 	↑	Rezystyna może stanowić czynnik łączący otyłość z patogenezą cukrzycy typu 2.
Waspina	Działanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↑insulinowrażliwości • ↓ spożycia pokarmu (mechanizm nie do końca poznany) 	↑	Waspina prawdopodobnie pełni rolę czynnika kompensacyjnego w przypadku nasilania się powikłań

			metabolicznych związanych z otyłością.
Wisfatyna	Działanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↑ wychwyty glukozy • ↑ insulinowrażliwości 	↑	Podwyższone stężenie wisfatyny u osób otyłych może być spowodowane zmianami metabolicznymi, które wynikają z odpowiedzi kompensacyjnej w stosunku do rozwijającej się insulinooporności.
UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY			
Adiponektyna	Działanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ ekspresji niektórych śródbłonkowych molekuł adhezyjnych 	↓	Hipoadiponektynemia stanowi czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.
Apelina	Działanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↑ kurczliwości serca • ↓ ciśnienia krwi 	↑	Apelina może wykazywać działanie przeciwcukrzycowe i protekcyjne w odniesieniu do nadmiernej masy ciała. Sugeruje się, że wzrost stężenia apeliny w otyłości to efekt m.in. zapalenia i stresu oksydacyjnego.
ZAPALENIE			
Adiponektyna	Działanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ spadek syntezy i działania TNF-α oraz aktywacji NF-κB 	↓	W otyłości obniża się produkcja adiponektyny, co sprzyja nasileniu syntezy TNF- α .
Chemeryna	Działanie kontrowersyjne:	↑	Wzrost stężenia

	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ wytwarzania cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6) • ↑ syntezy adiponektyny • ↑ chemotaksji komórek immunologicznych do obszarów zapalenia 		chemeryny we krwi jest związany z charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego cechami, stąd chemeryna może służyć jako marker zespołu metabolicznego.
Omentyna	<p>Działanie korzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ aktywacji TNF-α, NF-κB 	↓	W otyłości zmniejsza się produkcja omentyny, co sprzyja nasileniu prozapalnego działania TNF- α .
Leptyna	<p>Działanie niekorzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ wytwarzania cytokin prozapalnych (TNFα, IL-6) 	↑	Immunomodulujące właściwości leptyny mogą stanowić ogniwo łączące otyłość m.in. z chorobami układu naczyniowego

Opracowano na podstawie pracy Leal i Mafra ⁹⁹

Objaśnienia: kierunek strzałki oznacza kierunek zmiany funkcji lub wartość stężenia

Skróty: IL-6 interleukina 6 (ang. interleukin-6); NF- κ B- transkrypcyjny czynnik jądrowy κ B (ang. nuclear factor κ B); otył. - otyłość; TNF- α - czynnik martwicy guza α (ang. tumor necrosis factor α)

2.5 OMENTYNA

Omentyna to jedna z adipocytokin wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Wykazuje ona ochronny wpływ na rozwój zaburzeń metabolicznych. Mechanizm jej działania nie jest w pełni poznany. Wydzielanie jej zmniejsza się wraz ze wzrostem masy tkanki tłuszczowej. Po raz pierwszy omentynę opisano w komórkach jelitowych myszy w 1998 r. jako intelektualną. Działanie jej powiązane z ochronnymi właściwościami wobec niektórych szczepów *Escherichia coli*¹⁰⁰. Ekspresję omentyny wykazano w tkankach ludzkich w komórkach jelita cienkiego i grubego, komórkach tarczycy i mięśnia sercowego¹⁰¹. Inne historyczne nazwy omentyny to lektyna śródbłonkowa¹⁰² i jelitowy receptor laktoferynowy^{102,103}.

W ludzkiej tkance tłuszczowej po raz pierwszy omentynę opisano w 2005 roku. Wykazano jej ekspresję głównie w tkance tłuszczowej trzewnej, gdzie produkowana jest przez komórki podścieliska. Masa cząsteczkowa omentyny wynosi 35 kDa. Omentyna składa się z 313 aminokwasów. W jej strukturze wyodrębniono 16-aminokwasowy N-terminalny peptyd sygnałowy i domenę fibrynogenoodobną^{104,105}.

W tkance tłuszczowej podskórnej poziom ekspresji mRNA omentyny jest ponad 150 razy niższy niż w tkance wisceralnej. Matrycowe RNA omentyny kodowane jest przez dwa geny: gen omentyny-1 i gen omentyny-2, są one zlokalizowane w sąsiednich regionach chromosomu 1q22-q23. W badaniach populacyjnych wykazano związek tego regionu z występowaniem cukrzycy typu 2. Jest to podstawą do wskazania związku omentyny z insulinoopornością, która jest jedną z przyczyn rozwoju cukrzycy typu 2^{106,107,108}

Omentyna 1 wykrywana jest w surowicy, natomiast omentyna 2 wydzielana jest do światła jelita. Stężenie omentyny we krwi oznaczone metodą immunologiczną mieści się w zakresie 10^{-7} do 10^{-6} g / ml¹⁰³.

Omentyna w otyłości

Już w pierwszych badaniach wykazano zależność stężenia omentyny z otyłością. W 2007 roku de Souza Batista i wsp. poddał analizie obie izoformy omentyny w surowicy krwi i tkance tłuszczowej trzewnej. Przebadano 39 osoby z prawidłową masą ciała, 30 osób z nadwagą i 22 osoby z otyłością. Wykazano, że ekspresja genu omentyny 1 i omentyny 2 w tkance tłuszczowej trzewnej była istotnie niższa u osób otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała. Ekspresja genu omentyny-1 w VAT wykazała dodatnią korelację ze stężeniem

omentyny w surowicy krwi. Omentyna 2 nie występuje we krwi w ogóle lub występuje w stężeniach niewykrywalnych. Osoby z prawidłową masą ciała miały istotnie wyższe stężenie omentyny we krwi w porównaniu do osób z otyłością i nadwagą. BMI, obwód talii, stężenie leptyny we krwi, nasilenie insulinooporności korelowały ujemnie ze stężeniem omentyny we krwi, natomiast dodatnia zależność występowała pomiędzy stężeniem omentyny a stężeniem adiponektyny i cholesterolu HDL. Stwierdzono wyższe stężenie omentyny-1 u kobiet niż u mężczyzn¹¹⁹.

Moreno-Navarette dowiódł, że utrata masy ciała korzystnie wpływa na zmianę stężenia omentyny-1 w surowicy krwi. W wyniku 4-miesięcznej diety niskokalorycznej u osób z otyłością stężenie omentyny we krwi wzrosło z wartości $44,9 \pm 9,02$ ng/ml do wartości $53,4 \pm 8,8$ ng/ml. Zmianie tej towarzyszył wzrost insulinooporności¹⁰⁹. Wykazano korzystny wpływ treningu fizycznego na zmianę stężenia omentyny u mężczyzn z nadwagą i otyłością. Wykazano wzrost stężenia omentyny-1 we krwi oraz spadek procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, spadek stężenia w surowicy glukozy na czczo, triglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, redukcję insulinooporności oraz obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego na skutek 12-tygodniowego treningu fizycznego¹¹⁰.

Udział omentyny w patogenezie powikłań otyłości

Omentyna w cukrzycy typu 2

Badania pokazują, że stężenie omentyny w surowicy koreluje z występowaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej. U osób z nieprawidłową tolerancją glukozy i z cukrzycą typu 2 stwierdzono niższe stężenie omentyny-1 w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Wykazano, że wraz z obniżeniem stężenia omentyny wzrasta BMI, HOMA-IR, stężenie TNF- α , IL-6, insuliny i glukozy na czczo. Wysunięto hipotezę, że obniżone stężenie omentyny może przyczyniać się do rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2^{111,112}. W innym badaniu¹¹³ wykazano, że stężenie omentyny-1 u pacjentów z typem 2 cukrzycy jest niższe niż u osób zdrowych. Wykazano też ujemną korelację stężenia omentyny ze wskaźnikiem BMI, zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie, stężeniem glukozy na czczo, insuliny na czczo, hemoglobiny glikowanej, częstością pracy serca i ciśnieniem tętniczym krwi. Badanie to potwierdziło dodatnie zależności pomiędzy insulinoopornością

tkanek, stężeniem adiponektyny i cholesterolu frakcji HDL. Wykazano również, że w modelu *in vitro* omentyna zapobiega rozwojowi insulinooporności i zaburzeń kurczliwości w szczurzych kardiomiocytach¹¹³.

Omentyna i progresja zmian miażdżycowych

Wykazano, że stężenie omentyny-1 w surowicy jest niższe u pacjentów, u których rozpoznano ostry zespół sercowy i stabilną dławicę piersiową niż u osób bez tych zaburzeń. Stwierdzono również, że pacjenci z ostrym zespołem sercowym mają niższe stężenie omentyny-1 niż pacjenci ze stabilną dławicą piersiową. Stężenie omentyny w surowicy w prezentowanym badaniu było odwrotnie proporcjonalne do BMI i stężenia IL-6¹¹⁴.

W innym badaniu oceniono zależność pomiędzy stężeniem omentyny-1 w surowicy a nasileniem zmian naczyniowych w tętnicach szyjnych u pacjentów z zespołem metabolicznym. Wykazano, że pacjenci z zespołem metabolicznym mają niższe stężenie omentyny-1 we krwi w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenie omentyny było niższe u pacjentów z zespołem metabolicznym i miażdżycą tętnic szyjnych niż u osób z samym tylko zespołem metabolicznym. Ponadto wykazano ujemne korelacje stężenia omentyny ze wskaźnikiem intima-media (ang. carotid intima media thickness, CIMT), obwodem talii, BMI, ciśnieniem skurczowym krwi, stężeniem glukozy na czczo i wskaźnikiem HOMA-IR¹¹⁵.

Potencjalne działanie protekcyjne omentyny

- wpływ na insulinowrażliwość komórek

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że omentyna może wpływać na zwiększenie insulinowrażliwości tkanek, wzmacnia transdukcję sygnału insuliny i nasila przezbłonkowy transport glukozy stymulowany insuliną w wyizolowanych ludzkich adipocytach¹⁰³.

- wpływ na ciśnienie skurczowe krwi

Potencjalnie korzystnym działaniem omentyny jest działanie wazodylatacyjne, przez co omentyna może wpływać na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Omentyna indukuje fosforylację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu w izolowanych naczyniach krwionośnych szczurów¹¹⁶.

- działanie na śródbłonek

Omentyna zmniejsza ekspresję molekuł adhezyjnych ICAM-1 (ang. intracellular adhesion molecule) i VCAM-1 (ang. vascular adhesion molecule) w ludzkich komórkach żyły pępowinowej¹¹⁷.

- protekcyjne działanie omentyny w miażdżycy

Wyniki dostępnych badań wskazują na związek omentyny ze stopniem nasilenia zmian miażdżycowych. Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniami tej adipocytokiny w surowicy krwi a klinicznymi wykładnikami zaawansowania miażdżycy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym^{118,119}. W innym badaniu oceniano zależność pomiędzy stężeniem omentyny a sztywnością tętnic i obecnością blaszek miażdżycowych u osób z cukrzycą oraz u osób z prawidłową tolerancją glukozy. Stężenie omentyny było niższe u osób z cukrzycą i miażdżycą w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy i miażdżycy. Analiza regresji wielokrotnej wykazała, że stężenie omentyny było niezależnym czynnikiem determinującym stopień zaawansowania miażdżycy u osób z cukrzycą typu 2¹²⁰. Protekcyjne działania omentyny wykazano również w badaniach porównujących stężenie omentyny między płciami. U kobiet w okresie postmenopauzalnym obserwuje się niższe stężenie w surowicy omentyny w porównaniu do mężczyzn w tym samym wieku. Wykazano, że stężenie to jest odwrotnie proporcjonalne do wzrostu ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych¹²¹.

3 ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Otyłość stała się chorobą o cechach epidemii. Wzrost częstości występowania nadmiernej masy ciała obserwowany jest na wszystkich kontynentach, dotyczy obu płci, dorosłych jak również dzieci. Wraz ze wzrostem masy ciała rośnie ryzyko powikłań otyłości, co skutkuje wzrostem chorobowości i śmiertelność. Ponad wszelką wątpliwość wykazano istotny związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy otyłością a chorobami układu sercowo-naczyniowego. Miażdżycy u osób otyłych rozwija się wcześniej, szybciej prowadząc do zwiększonej częstości występowania jej klinicznych konsekwencji tj. choroby niedokrwiennej serca, udarów mózgu, zarówno niedokrwienych jak i krwotocznych oraz przewlekłego i ostrego niedokrwienia kończyn dolnych.

Udowodniono, że już na wczesnych etapach rozwoju otyłości dochodzi do zaburzonej funkcji śródbłonka naczyniowego, patologii towarzyszące wszystkim etapom rozwoju miażdżycy. W patogenezie dysfunkcji śródbłonka naczyniowego u chorych z nadmierną masą ciała istotną rolę odgrywają produkty tkanki tłuszczowej – adipocytokiny. Jedną z niedawno opisanych adipokin o potencjalnym znaczeniu kardioprotekcyjnym jest omentyna. Dowody, które pochodzą z badań *in vitro* oraz badań eksperymentalnych sugerują jej korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, lipidową, stres oksydacyjny i rozwój miażdżycy. Jej znaczenie i ochronna rola w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz dysfunkcji śródbłonka naczyniowego wymagają dalszych badań.

Na potrzeby badawcze pracy określono trzy cele.

- Ocena stężenia omentyny w surowicy krwi u kobiet z otyłością brzuszną
- Ocena stopnia dysfunkcji śródbłonka naczyniowego u kobiet z otyłością brzuszną
- Poszukiwanie związku pomiędzy stopniem dysfunkcji śródbłonka naczyniowego a stężeniem omentyny u kobiet z otyłością brzuszną

4 PACJENCI I METODY

Pacjenci

Badaniem zostały objęte pacjentki Poradni Nadciśnienia Tętniczego i Poradni Zaburzeń Metabolicznych Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do badania włączono 45 kobiet - 30 z otyłością prostą (grupa badana) i 15 bez otyłości (grupa kontrolna). Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z dnia 16 czerwca 2016, uchwała nr 685/16.

Kryteria włączenia do badania:

- Pisemna poinformowana zgoda na udział w badaniu
- Otyłość prosta ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Obwód pasa $>80 \text{ cm}$
- Wiek: 30-60 lat
- Stabilna masa ciała w ostatnim miesiącu $\pm 3\text{kg}$

Kryteria wykluczenia z badania:

- Wtórna postać otyłości
- Cukrzyca typu 2
- Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (średnie wartości ciśnienia skurczowego $>140\text{mmHg}$ i/lub średnie wartości ciśnienia rozkurczowego $>90\text{mmHg}$) w okresie ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania i/lub konieczność modyfikacji leczenia farmakologicznego
- Zaburzenia lipidowe wymagające wdrożenia leczenia farmakologicznego w ostatnich 3 miesiącach przed rozpoczęciem obserwacji lub w trakcie obserwacji
- Ostry incydent wieńcowy, niestabilna postać dusznicy bolesnej, udar mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu w ostatnich 6 miesiącach przed włączeniem do badania
- Cechy niewydolności serca w badaniu przedmiotowym i/lub badaniach dodatkowych (zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne)
- Istotne klinicznie zaburzenia rytmu lub przewodzenia, stan po implantacji stymulatora serca

- Przewlekła choroba nerek z klirensem kreatyniny $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$
- Klinicznie istotne zaburzenia funkcji wątroby (wartości transaminaz 3-krotnie przekraczające wartości normy)
- Ostry lub przewlekły, klinicznie jawny proces zapalny (choroby tkanki łącznej i stawów, procesy zapalne dróg oddechowych, procesy zapalne układu moczowo-płciowego, proces zapalny w obrębie głowy i szyi)
- Ostra infekcja w ostatnim miesiącu przed rozpoczęciem badania
- Choroba nowotworowa
- Nadużywanie alkoholu
- Palenie papierosów powyżej 5 sztuk na dobę
- Inne uwarunkowania, które mogą stanowić jakiegokolwiek ryzyko dla pacjenta podczas prowadzonej obserwacji
- Udokumentowany brak współpracy pomiędzy pacjentem a lekarzem.

Metodyka badania

Po zakwalifikowaniu do badania na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia wszystkie osoby uczestniczące w badaniu zostały poddane niżej opisanym procedurom.

Badanie podmiotowe

Ze wszystkimi pacjentkami został zebrany szczegółowy wywiad dotyczący dotychczasowych schorzeń oraz bieżących dolegliwości, przeanalizowano również dostępną dokumentację medyczną.

Pełne badanie przedmiotowe z oceną elementów antropometrycznych

Aktualna masa ciała i wzrost

Pomiar aktualnej masy ciała został przeprowadzony za pomocą wagi z dokładnością pomiaru 0,1 kg i wzrostomierza RADWAG WPT 100/200 OW (Radom, Polska). Pomiary zostały wykonane rano, na czczo, bez obuwia i w białym. Pomiar wzrostu został wykonany z dokładnością do 0,5 cm.



Ryc. 1. RADWAG WPT 100/200 OW (Radwag, Radom, Polska)

Wskaźnik masy ciała

Wskaźnik masy ciała został wyliczony ze wzoru: $BMI = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$

Obwód talii

Pomiary zostały wykonane za pomocą standaryzowanej miary lekarskiej z dokładnością do 0,5 cm. Pomiar obwodu talii został wykonany w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego i najwyższym punktem grzebienia kości biodrowej.

Pomiar ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze zostało zmierzone zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology ESC) z 2013 roku¹²². Pomiar ciśnienia był dokonywany na obydwu ramionach. W przypadku różnicy ciśnień >10

mmHg między kończynami do analizy wybierano wynik pozyskany z kończyny górnej z wyższym wskazaniem ciśnienia tętniczego. Kolejnych dwóch pomiarów dokonywano w odstępach dwuminutowych. Przed przystąpieniem do badania pacjentki odpoczywały 5 minut. Badania były przeprowadzone trzykrotnie w odstępach dwuminutowych w pozycji siedzącej. Stopy pacjentki były oparte o podłogę i ramię było ułożone na stole, tak aby zgięcie łokciowe było na wysokości serca. Odpowiednio dobrany mankiet zakładano na ramię wysokości serca. Do badania użyto standardowo mankieta o szerokości 13 cm i długości 35 cm. Dla osób o obwodzie powyżej 32 cm użyto odpowiednio większego mankieta. Podczas pomiaru dolny brzeg mankieta znajdował się 2-3 cm powyżej zgięcia łokciowego. Na podstawie uzyskanych trzech pomiarów obliczono średnią wartość ciśnienia tętniczego. Do badania użyto aparatu elektronicznego z walidacją ESH (model 705IT, Omron Corporation™, Kyoto, Japonia).

Nieinwazyjny pomiar składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej

Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie została oceniona metodą bioimpedancji elektrycznej aparatem Bioscan 920-2 (Maltron International Ltd, Rayleigh, Wielka Brytania). Metoda ta polega na pomiarze oporu elektrycznego tkanek ciała w trakcie przepływu prądu elektrycznego o niskim natężeniu ($\leq 0,1$ mA). Bioimpedancja (BIA) to wielkość fizyczna, na którą składa się rezystencja i reaktancja. Rezystencja stanowi większą część wartości impedancji i związana jest z oporem czynnym poszczególnych tkanek. Z kolei reaktancja związana jest z oporem biernym, który wynika z budowy i funkcji błon komórkowych. Tkanka tłuszczowa wykazuje znaczną rezystancję, gdyż jest słabo uwodniona. Natomiast pozostałe tkanki charakteryzują się wysokimi wartościami oporu biernego – reaktancji. W metodzie BIA przyjmuje się założenie, że ciało złożone jest z pięciu walców, połączonych szeregowo: tułowia i czterech kończyn. Do pomiarów stosowane są elektrody powierzchniowe w systemach: dwu-, cztero- i ośmioelektrodowym. W niniejszym badaniu został zastosowany system tetrapolarny, bazujący na czterech lokalizacjach elektrod pomiarowych.

Pacjentki poinformowano, że w okresie 24 godzin przed badaniem nie należy przyjmować kawy, herbaty, alkoholu i napojów energetycznych, wykonywać ćwiczeń fizycznych (12 godzin przed badaniem), jak również nie spożywać nadmiernej ilości płynów. Badanie wykonano rano, na czczo. Pacjentki przed rozpoczęciem badania były poproszone o przebywanie w pozycji leżącej przez 5-10 min, w trakcie badania kończyny były odwiedzone

o 30-45°. Czynności powyższe sprzyjają impedacji. Elektrody umieszczono z prawej strony ciała, na skórze wcześniej oczyszczonej alkoholem. Elektrody umieszczono na powierzchni grzbietowej rąk, w linii środkowej, jedną elektrodę w okolicy końca bliższego paliczka bliższego palca trzeciego, a drugą w okolicy szczeliny stawu nadgarstkowego. Pozostałe dwie elektrody umieszczono na powierzchni grzbietowej stóp, jedną elektrodę w miejscu stawu śródstopno-paliczkowego palca trzeciego, a drugą w okolicy szczeliny stawu skokowego. Następnie na analizatorze odczytano zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie.



Ryc. 2. BioScan 920-2 (Maltron, Essen, Wielka Brytania)

Nieinwazyjna ocena sztywności naczyń metodą fotopletyzmoграфии

SphygmoCor XCEL (AtCor Medical PTY Ltd, Sydney, Australia) to narzędzie umożliwiające nieinwazyjny pomiar centralnego ciśnienia tętniczego i prędkości propagacji fali tętna. Powyższe parametry oraz ocena dodatkowych wskaźników, które charakteryzują krzywą centralnego ciśnienia tętniczego, pozwalają uzyskać informacje dotyczące sztywności tętnic u badanej osoby oraz wpływu fali krwi odbitej od naczyń oporowych na obciążenie lewej komory serca, perfuzję mięśnia sercowego i funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego.

Prędkość propagacji fali tętna (Pulse Wave Velocity, PWV) ocenia się na podstawie jednoczesnego pomiaru za pomocą mankietu udowego i tonometru. Analiza fali tętna jest oparta na pomiarze oscylometrycznym na ramieniu¹²³.

Szyjno–udowa prędkość fali tętna to uznany przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne parametr umożliwiający ocenę sztywności naczyń tętniczych. Pomiar PWV pomiędzy tętnicą szyjną a udową pozwala na ocenę sztywności ścian aorty. Miarą PWV jest stosunek odległości, którą pokonuje fala tętna pomiędzy punktami rejestracji nad tętnicą szyjną i udową, do czasu jej przejścia między tymi punktami (droga[m] / czas[s]). Wartość ta może być użyta do oszacowania subklinicznego uszkodzenia narządów. Do wzrostu PWV prowadzi między innymi wzrost sztywności dużych naczyń związany z procesami starzenia¹²⁴.



Ryc. 3. SphygmoCor XCEL (AtCor Medical PTY Ltd, Sydney, Australia)

Na podstawie wielośrodkowego projektu Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration, w którym uczestniczyło ponad 16500 pacjentów, przedstawiono wartości referencyjne dla wskaźnika fali¹²⁵. Jako technikę referencyjną wybrano SphygmoCor algorytm. W populacji nieobciążonej czynnikami sercowo-naczyniowymi wartość PWV

wzrasta z wiekiem od średniej wartości 6,2 m/s u osób poniżej 30 roku życia do 10,9 m/s u osób powyżej 70 roku życia. Określono, że wiek i ciśnienie tętnicze najbardziej wpływają na wartość PWV. Inne czynniki takie jak: dyslipidemia, palenie tytoniu czy płeć po uwzględnieniu wieku pacjenta nie mają wpływu lub wpływ ten jest nieistotny.

W niniejszej pracy badanie PWV wykonano zgodnie z zalecanymi standardami tonometrycznych pomiarów PWV¹²⁶. Badane pacjentki zostały przygotowane do badania w następujący sposób:

- przed pomiarem pozostawały w spoczynku nie krócej niż 10 minut
- nie spożywały posiłków, nie piły napojów zawierających kofeinę i nie paliły papierosów przez minimum 3 godziny przed badaniem, nie piły alkoholu co najmniej 10 godzin przed badaniem,
- nie rozmawiały ani nie spały podczas badania,
- pozostawały w pozycji leżącej,
- badania były wykonywane w stałej porze dnia, aby wyeliminować wpływ dobowej zmienności wyników pomiarów,
- jeżeli istniało podejrzenie efektu białego fartucha, badanie wykonano dwukrotnie.

Tabela 6. Prędkość fali tętna- wartości normalne skategoryzowane względem wieku¹²⁷.

Wiek (lata)	Średnia (m/s) ± 2 SD
<30	6,2 (4,7-7,6)
30-39	6,5 (3,8-9,2)
40-49	7,2 (4,6-9,8)
50-59	8,3 (4,5-12,1)
60-69	10,3 (5,5-15,0)
≥ 70	10,9 (5,5-16,3)

SD- odchylenie standardowe (standard deviation); 10 pc- górna granica 10.percentyla; 90 pc- dolna granica 90.percentyla;

Badania laboratoryjne

Od wszystkich uczestniczek badania została pobrana krew żylna z żyły łokciowej. Pobranie miało miejsce rano po wypoczynku nocnym, na czczo- co najmniej 12 godzin od

ostatniego posiłku. Część krwi została poddana odwirowaniu, a otrzymaną surowicę zamrożono w temperaturze -80°C do dalszych analiz. Z mrożonej surowicy wykonano badanie omentyny, CRP, IL-6, $\text{TNF}\alpha$. W świeżej surowicy oznaczono stężenia: trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL i HDL oraz stężenie glukozy.

Gospodarka lipidowa

Parametry gospodarki lipidowej zostały oznaczone metodą enzymatyczną w testach komercyjnych.

- Cholesterol całkowity (TCH) oznaczono metodą enzymatyczną z użyciem esterazy cholesterolowej (ECh), oksydazy cholesterolowej (ChOD) oraz peroksydazy (POD):

$$\text{estry cholesterolu} + 2 \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{ECh}} \text{cholesterol} + \text{kwas\y tłuszczow\y} + \text{O} \xrightarrow{\text{ChOD}} \text{cholesterol-3-on} + \text{H}_2\text{O}_2$$

$$2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{DH}_2 \xrightarrow{\text{POD}} 2\text{H}_2\text{O} + \text{D}$$
D – barwnik, którego intensywność jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu w surowicy krwi
- Cholesterol HDL
HDL oznaczono metodą bezpośrednią przy użyciu zestawu Cormay HDL-DIRECT (PZ Cormay S.A., Łomianki, Polska). Detergent zawarty w odczynniku HDL-DIRECT stabilizuje cząstki lipoproteinowe należące do frakcji chylomikronów, VLDL i LDL, rozkładając równocześnie cząstki lipoprotein HDL. Uwolniony cholesterol frakcji HDL jest następnie oznaczany metodą enzymatyczną jak powyżej.
- Cholesterol LDL
Cholesterol LDL został wyznaczony ze wzoru Friedewalda¹²⁸:

$$\text{Cholesterol LDL (mmol/l)} = \text{TCH (mmol/l)} - \text{HDL (mmol/l)} - \text{TG (mmol/l)} / 2,2$$
Wzór ten był wykorzystywany, gdy wartość TG wynosiła $<4,6$ mmol/l
- Trójglicerydy (TG)
Do oznaczenia TG użyto metodę enzymatyczną z wykorzystaniem lipazy (L), kinazy glicerolowej (KG), oksydazy 3-fosfo-glicerolowej (OG) i peroksydazy (P):

$$\text{TG} \xrightarrow{\text{L}} \text{glicerol} + \text{kwas\y tłuszczow\y}$$

$$\text{Glicerol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{KG}} 3\text{-fosfoglicerol} + \text{ADP}$$

$$3\text{-fosfoglicerol} \xrightarrow{\text{OG}} \text{fosfodihydroksyaceton} + \text{H}_2\text{O}_2$$

$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{chromogen} \xrightarrow{\text{P}} \text{barwnik} + 2 \text{H}_2\text{O}$$

Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia trójglicerydów.

- Wartości referencyjne¹²⁹
 - Cholesterol całkowity 3,62-5,20 mmol/l
 - HDL-cholesterol 0,90-1,81 mmol/l
 - LDL-cholesterol 2,20-3,62 mmol/l
 - Trójglicerydy 0,68-1,88 mmol/l

Stężenie glukozy

Glukozę oznaczono w surowicy krwi żyłnej metodą enzymatyczną z użyciem oksydazy glukozowej (OG) i peroksydazy (P)

Glukoza + H₂O₂ + O₂ * (OG)H₂O + kwas glukonowy

H₂O₂ + DH₂ * (P) 2H₂O + D

D- barwnik, którego intensywność jest wprost proporcjonalna do stężenia glukozy

- Wartości referencyjne¹³⁰

Glikemia na czczo:

 - <6 mmol/l - norma
 - 6,0 – 7,0 mmol/l – nieprawidłowa glikemia na czczo
 - >7,0 mmol/l- cukrzyca

Ocena biochemicznych markerów dysfunkcji śródbrłnka

Białko C-reaktywne (CRP)

Białko C-reaktywne w próbkach surowicy krwi zostało oznaczone za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA typu „sandwich”. Do pomiaru został użyty zestaw High sensitivity C-reactive ELISA Kit (Dade-Behring Inc., Deerfield, USA). Jest to test nefelometryczny o wysokiej czułości oparty na reakcji przeciwciał monoklonalnych z antygenem CRP. Dolna granica wykrywalności białka C-reaktywnego przy użyciu tego testu to 0,175 mg/l.

Interleukina 6 (IL-6)

Ludzka IL-6 w próbkach surowicy krwi została oznaczona za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA typu „sandwich”. Do pomiaru został wykorzystany zestaw do oznaczeń QY-E04262, Human Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit (Qayee-bio, Shanghai, Chiny). Wykorzystano spektrofotometr EL X 800 (Bio-Tek Instruments, Winooski, USA). Pomiar spektrometryczny dokonano przy długości fali 450 nm. Stężenie IL-6 w badanych próbkach odczytano na podstawie krzywej wzorcowej. Czułość metody wynosiła 3,9 pg/ml.

Czynniki martwicy nowotworu TNF- α

Stężenie TNF- α w próbkach surowicy krwi zmierzono przy użyciu testu immunoenzymatycznego ELISA zestawem odczynników QY-E00182, Human Tumor necrosis factor α (TNF- α) ELISA Kit (Qayee-bio, Shanghai, Chiny). Do badania użyto spektrofotometr EL X 808 (Bio-Tek Instruments, Winooski, USA). Pomiar wykonano przy długości fali 450 nm. Stężenie TNF- α badanych próbek określono na podstawie krzywej wzorcowej. Czułość testu wynosiła 0.31 ng/ml.

Ocena stężenia omentyny

Do oznaczenia stężeń omentyny został wykorzystany zestaw ELISA BioVendor (Candler NC, USA). Test ELISA RD191100200R do oznaczeń stężenia w surowicy ludzkiej omentyny 1 oparty jest o metodę „kanapkową” ELISA (ang. *sandwich ELISA*) – antygen wiązany jest pomiędzy dwiema warstwami przeciwciał.

Analiza odbyła się w następujących etapach:

- Naniesienie pipetą 100 μ l rozcieńczonych roztworów standardów, roztworów kontroli jakości, buforu oraz badanych próbek surowicy do odpowiednich studzienek w płytkach pomiarowych (w dwóch próbach).
- Inkubacja płytek w temperaturze 37°C przez 2 godziny.
- Opłukanie studzienek 3 razy roztworem myjącym (0,35 ml na studzienkę).
- Dodanie 100 μ l roztworu poliklonalnego przeciwciała ludzkiej omentyny-1 znakowanego biotyną do każdej studzienki.
- Ponowna inkubacja płytek w temperaturze 37°C przez 30 minut.

- Ponowne opłukanie studzienek 3 razy roztworem myjącym (0,35 ml na studzienkę).
- Dodanie koniugatu 100 μ l streptawidyny związanej z peroksydazą chrzanową (HRP, ang. horseradish peroxidase) do każdej ze studzienek.
- Inkubacja płytki w temperaturze 37 °C przez 30 minut bez poruszania płytką.
- Ponowne opłukanie studzienek 3 razy roztworem myjącym (0,35 ml na studzienkę).
- Dodanie do każdej ze studzienek 100 μ l roztworu substratu.
- Przykrycie płytki folią aluminiową w celu zabezpieczenia jej przed ekspozycją na światło słoneczne i inkubacja płytki w temperaturze pokojowej przez 10 minut (w przypadku temperatury reakcji wynoszącej poniżej 20°C, czas trwania inkubacji wydłużany jest do 20 minut).
- Zatrzymanie reakcji poprzez dodanie 100 μ l roztworu hamującego (roztworu kwasowego).
- Pomiar spektrometryczny.

Absorpcja otrzymanego produktu została odczytana w czasie nieprzekraczającym 5 minut od dodania roztworu hamującego. Absorpcję ustalono dla każdej ze studzienek na czytniku mikroplętek. Absorpcja ta była proporcjonalna do stężenia omentyny-1.

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne zostały wykonane za pomocą programu firmy StatSoft, Inc. (2014), STATISTICA (data analysis software system), version 12 (www.statsoft.com).

Wyniki przedstawiono za pomocą średniej \pm odchylenie standardowe (SD). Wyniki uznano za istotne statystycznie przy wartości $p < 0,05$. Dla oceny masy ciała, procentowej zawartości tłuszczu w organizmie (FAT), skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) oraz glukozy porównanie między grupami wykonano za pomocą nieparametrycznego testu Manna-Whitney'a, a dla zmiennych niepowiązanych (dane nie wykazywały zgodności z rozkładem normalnym) - testy Shapiro-Wilka. Porównania pozostałych parametrów dokonano przy użyciu testu t-studenta dla prób niezależnych. Do oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami zastosowano test liniowej korelacji Pearsona. Dla zmiennych niewykazujących zgodności z rozkładem normalnym wykonano test korelacji rang Spearmana.

Krytyka metody

Najpoważniejszym ograniczeniem pracy jest mała liczebność grupy badanej. Minimalna liczba osób biorących w badaniu została określona na podstawie analizy statystycznej, aby uzyskać odpowiedzi na zadane pytania badawcze. Wynika ona z rygorystycznych kryteriów wykluczenia. W celu zapewnienia jak najbardziej homogenicznej populacji grupa została bardzo starannie dobrana. Na liczebność grupy wpłynęło wykluczenie osób powyżej 60 roku życia z uwagi na zachodzące wraz z procesem starzenia fizjologiczne zmiany metaboliczne. Wykluczono osoby z cukrzycą typu 2 oraz ze źle kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Zdyskwalifikowano z badania osoby z zaburzeniami lipidowymi wymagającymi modyfikacji farmakoterapii. Ograniczeniem włączenia do badania było również palenie tytoniu w ilości powyżej 5 papierosów na dobę.

Analizując uszkodzenie funkcji śródbłonka stwierdzono, że oznaczenie dodatkowych parametrów biochemicznych z pewnością umożliwiłoby dokładniejszą ocenę zależności pomiędzy dysfunkcją śródbłonka a stężeniem omentyny u kobiet z otyłością prostą. Analiza dodatkowych parametrów biochemicznych nie została wykonana ze względów ekonomicznych. W trakcie badania dokładnie przestrzegano procedur pobierania i przechowywania krwi i kolejności procedur w procesie analizy, aby zapobiec degradacji białek i zafałszowaniu wyników.

Jako wykładniki biochemiczne uszkodzenia śródbłonka naczyniowego przyjęto TNF- α , białko C-reaktywne i IL-6. Substancje te są również nieswoistymi wykładnikami stanu zapalnego i istniejący jednocześnie w organizmie stan zapalny mógł wpłynąć na ostateczny wynik badania. Kwalifikując pacjentki do badań na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz dostępnych badań laboratoryjnych starano się wykluczyć obecność ostrego lub przewlekłego, klinicznie jawnego procesu zapalnego.

Według aktualnej wiedzy najskuteczniejszą metodą oceny składu ciała jest metoda rezonansu magnetycznego. W niniejszym badaniu wykorzystano metodę bioimpedancji elektrycznej, która jest powszechnie stosowana w badaniach naukowych i klinicznych, powtarzalna i stosunkowo łatwo dostępna.

Ocenę sztywności tętnic wykonano oceniając prędkość fali tętna za pomocą pletyzmografii, wykorzystując aparat SpygmoCor. Badanie, pomimo prostoty wykonania, obciążone jest błędami, które mogą wpłynąć na wyniki. Błąd pomiarowy wynikać może z otyłości. U osób otyłych ma miejsce wzrost odległości pomiędzy czujnikami aparatu, co w konsekwencji prowadzi do błędnego pomiaru drogi pokonanej przez falę tętna. Pomimo tego

Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration, USA) uznała tę metodę za porównywalną z metodami inwazyjnymi.

Jednym z ocenianych parametrów było ciśnienia tętniczego. Pomiar został przeprowadzony zgodnie z obowiązującymi standardami i wytycznymi towarzystw naukowych. W grupie otyłych pacjentów zastosowano szeroki mankiet. Niewątpliwie dokładniejszą ocenę ciśnienia tętniczego można by uzyskać przy wykorzystaniu 24 godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego metodą holterowską. Badania tego nie wykonano ze względu na koszty i ograniczenia czasowe.

5 WYNIKI

Analizie poddano łącznie 45 kobiet, 30 z otyłością prostą oraz 15 z prawidłową masą ciała stanowiących grupę kontrolną.

5.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ

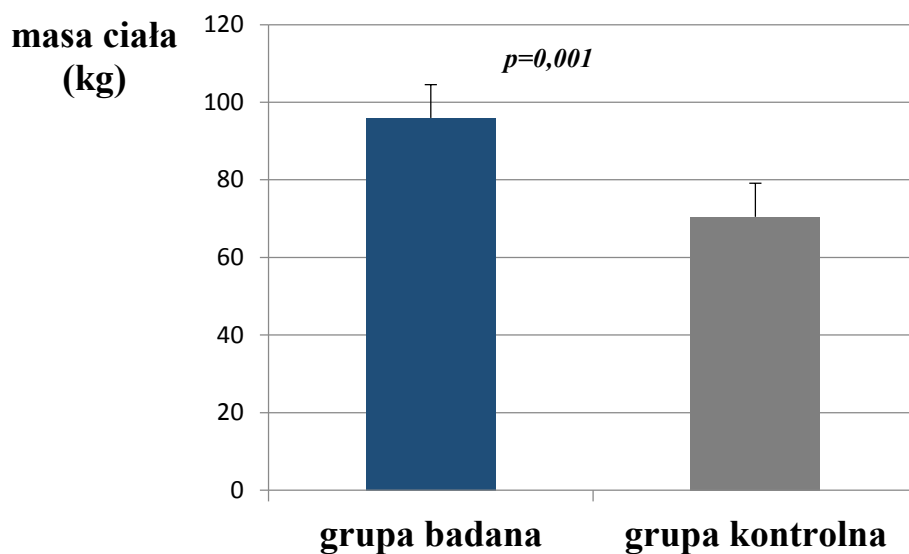
Wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie masy ciała, wskaźnika BMI, obwodu pasa oraz zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie pomiędzy grupą kontrolną a grupą badaną. Ponadto istotna statystycznie różnica została wykazana pomiędzy grupami w zakresie: skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia w surowicy: HDL, TG i glukozy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego oraz LDL. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli 7 oraz na wykresach 1-4.

Tabela 7. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.

	grupa badana	grupa kontrolna	P
n	30	15	
Wiek (lata)	47,7±12,6	45,1±11,7	NS
masa ciała (kg)	96,0 ±8,54	70,5±8,66	<0,001
BMI(kg/m ²)	34,3±2,94	23,1±1,80	<0,001
obwód pasa (cm)	104,5±9,01	78,9±8,03	<0,001
FAT (%)	35,9 ±6,89	20,2±6,73	<0,001
SBP (mmHg)	132,3 ± 11,40	122,9±4,76	0,001
DBP (mmHg)	79,5±6,77	78,1±6,09	NS
TCH (mmol/l)	5,63 ±1,16	5,18±0,30	NS
LDL (mmol/l)	3,61±1,21	3,26±0,37	NS
HDL (mmol/l)	1,14±0,36	1,44±0,30	0,008
TG (mmol/l)	1,93±0,68	1,09±0,55	<0,001
glukoza (mmol/l)	5,15±0,67	4,47±0,36	<0,001

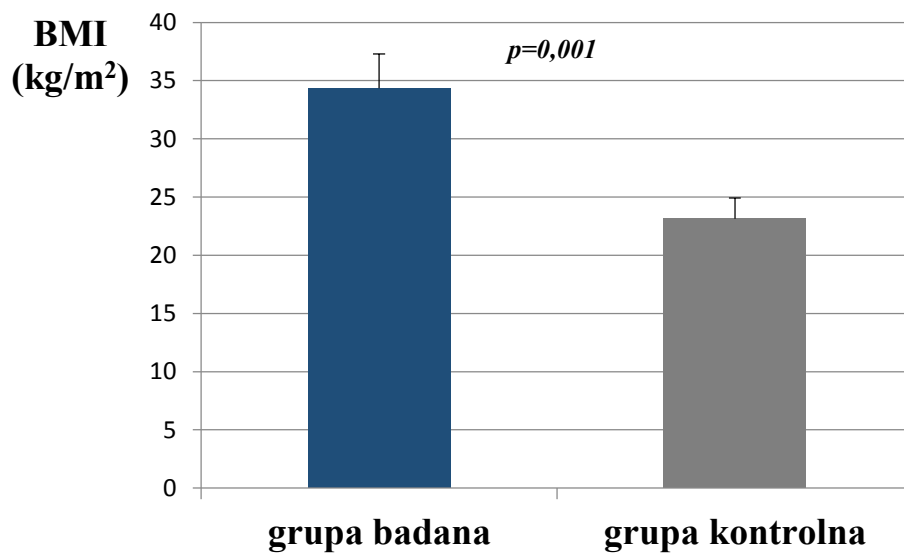
n- liczba osób biorących udział w badaniu, BMI- wskaźnik masy ciała; FAT- względna zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie wyrażona w procencie masy; SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe krwi; DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe krwi; TCH- cholesterol całkowity; LDL- lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL- lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG- trójglicerydy; NS- brak istotności statystycznej

Wykres 1. Porównanie średniej masy ciała pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej.



$p=0,001$ - wskazuje na obecność różnicy istotnej statystycznie

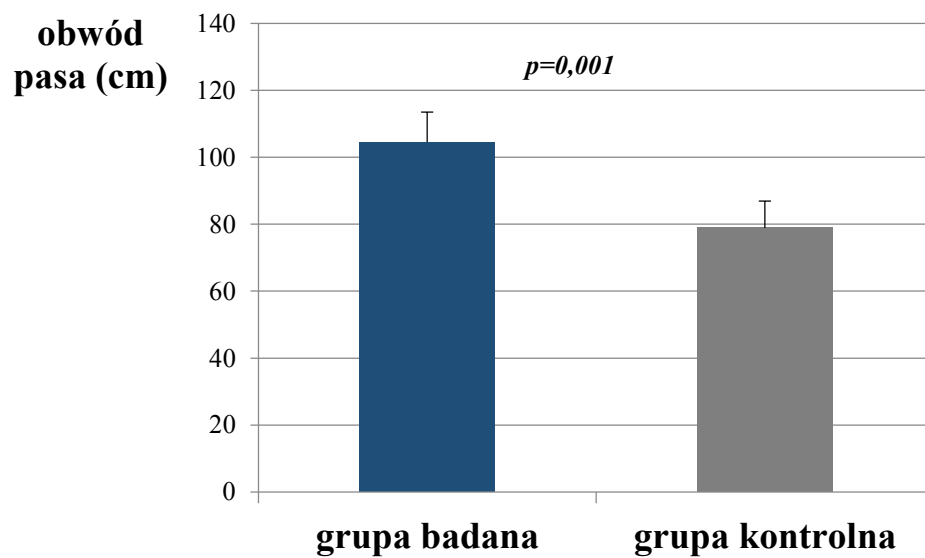
Wykres 2. Porównanie średniej wartości BMI w grupie badanej i grupie kontrolnej.



BMI- wskaźnik masy ciała

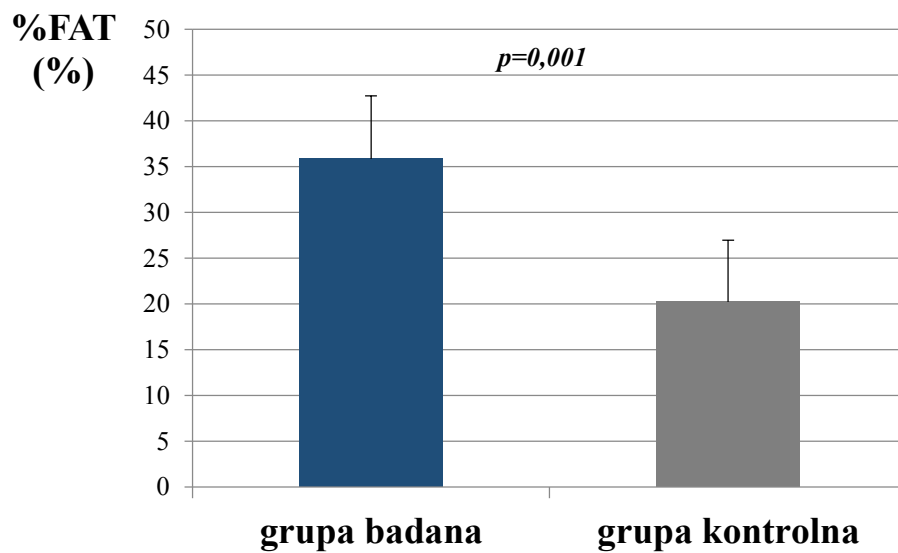
$p=0,001$ - wskazuje na obecność różnicy istotnej statystycznie

Wykres 3. Porównanie średniego obwodu pasa w grupie badanej i grupie kontrolnej.



$p=0,001$ - wskazuje na obecność różnicy istotnej statystycznie

Wykres 4. Porównanie średniego %FAT w grupie badanej i grupie kontrolnej.



$p=0,001$ - wskazuje na obecność różnicy istotnej statystycznie

5.2 STĘŻENIE OMENTYNY W SUROWICY KRWI W GRUPIE BADANEJ I GRUPIE KONTROLNEJ

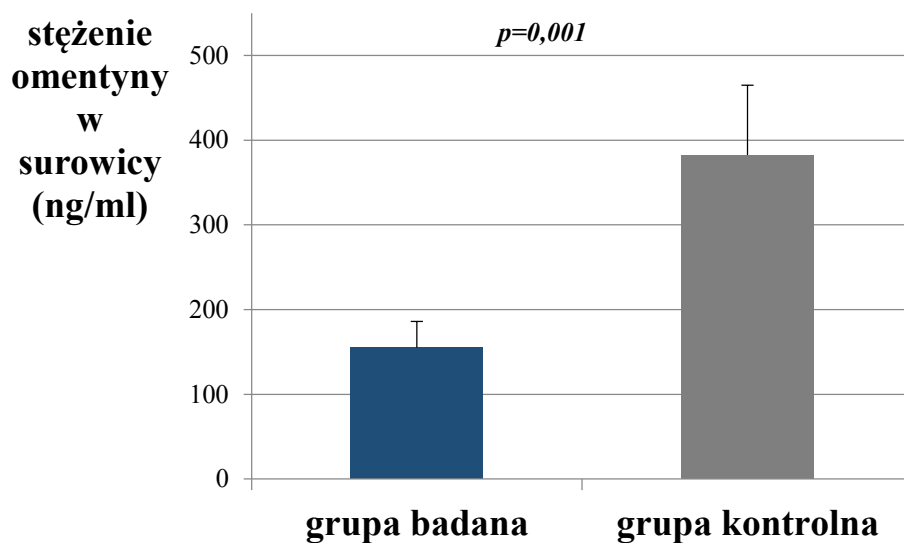
W badaniu wykazano istotnie statystycznie niższe stężenia omentyny w surowicy u pacjentek z grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – Tabela 8, Wykres 5.

Tabela 8. Stężenie omentyny w surowicy krwi w grupie badanej i grupie kontrolnej.

	Grupa badana, n= 30		Grupa kontrolna, n=15		p
	średnia	SD	średnia	SD	
Stężenie omentyny (ng/ml)	155,18	30,94	382,40	82,49	<0,001

SD- odchylenie standardowe, p- poziom istotności

Wykres 5. Porównanie średniego stężenia omentyny w surowicy krwi grupy badanej i grupy kontrolnej.



$p=0,001$ - wskazuje na obecność różnicy istotnej statystycznie

5.3 OCENA

DYSFUNKCJI

ŚRÓDBŁONKA

NACZYNIOWEGO

Do oceny dysfunkcji śródbłonna naczyniowego użyto następujących parametrów: prędkość fali tętna oraz stężenie w surowicy białek TNF- α , IL-6 i CRP.

Ocena prędkości fali tętna

Analizując pomiary prędkości fali tętna u pacjentek stwierdzono tendencję do wyższej średniej prędkości fali tętna w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej, jednak nie wykazano istotności statystycznej - Tabela 9.

Tabela 9. Wartość prędkości fali tętna w grupie badanej i grupie kontrolnej.

	Grupa badana, n= 30		Grupa kontrolna, n=15		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
PWV (m/s)	7,45	1,53	6,61	1,16	NS

SD- odchylenie standardowe; p- poziom istotności; NS- brak istotności statystycznej; PWV- prędkość fali tętna

Biochemiczne wykładniki uszkodzenia śródbłonna naczyniowego

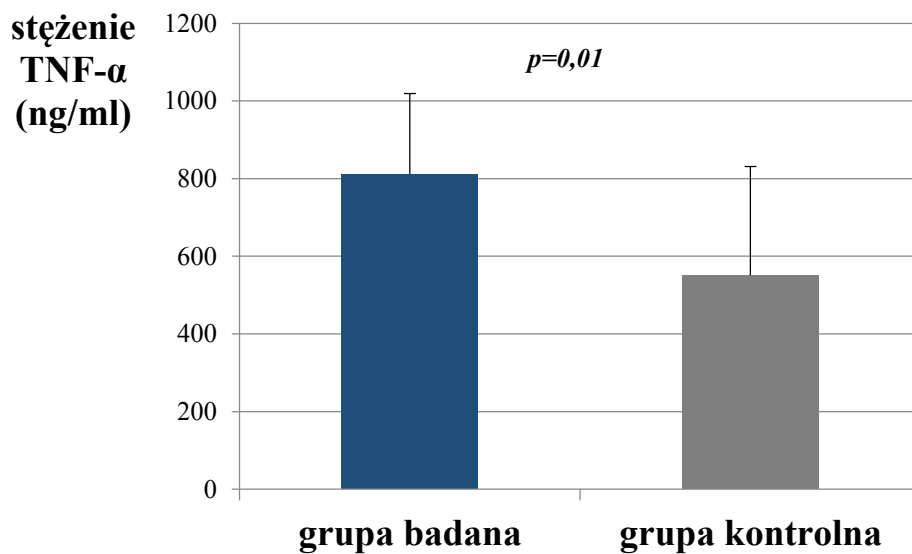
W grupie badanej wykazano wyższe wartości stężenia w surowicy: TNF- α i CRP w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano istotności statystycznej w odniesieniu do stężenia w surowicy IL-6- tabela 10.

Tabela 10. Stężenie w surowicy biochemicznych wykładników uszkodzenia śródbłonna naczyniowego w grupie badanej i grupie kontrolnej

Parametr biochemiczny	Grupa badana, n= 30		Grupa kontrolna, n=15		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
TNF- α (ng/ml)	811,35	208,01	551,13	279,70	0,003
IL-6 (pg/ml)	5,71	2,38	5,43	4,01	NS
CRP (mg/ml)	2,73	0,82	1,56	0,66	<0,001

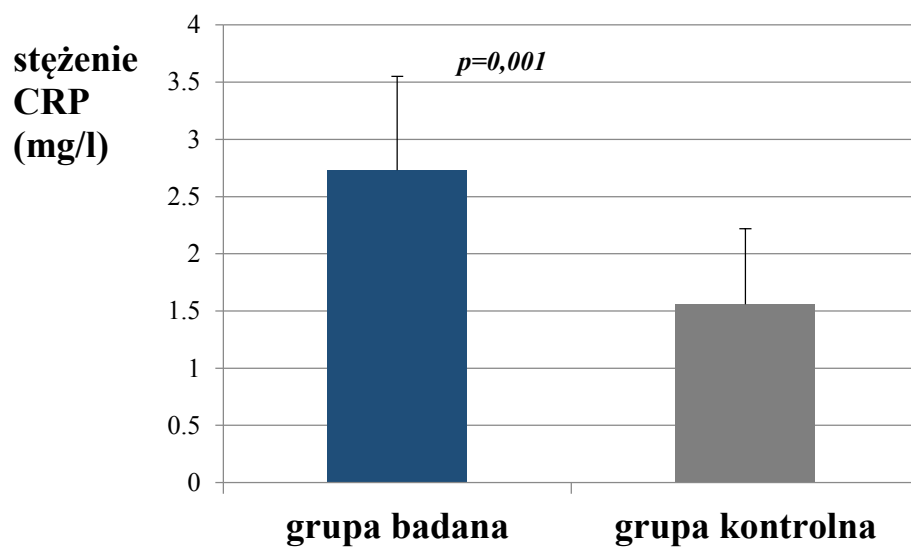
TNF α - czynnik martwicy nowotworu α ; IL-6- interleukina 6; CRP- białko C-reaktywne; SD odchylenie standardowe; NS- brak istotności statystycznej

Wykres 6. Porównanie średniego stężenia TNF- α w surowicy krwi w grupie badanej i grupie kontrolnej.



$p=0,01$ wskazuje na obecność różnicy istotnej statystycznie

Wykres 7. Porównanie średniego stężenia CRP w surowicy krwi w grupie badanej i grupie kontrolnej



$p=0,001$ - wskazuje na obecność różnicy istotnej statystycznie

5.4 ANALIZA KORELACYJNA MIĘDZY WYBRANYMI PARAMETRAMI

Analizie korelacyjnej poddano wyniki badań uzyskanych w obrębie grupy badanej oraz całej populacji (obie grupy łącznie). Poniżej przedstawiono w tabelach otrzymane zależności.

Korelacja między stężeniem omentyny a parametrami antropometrycznymi.

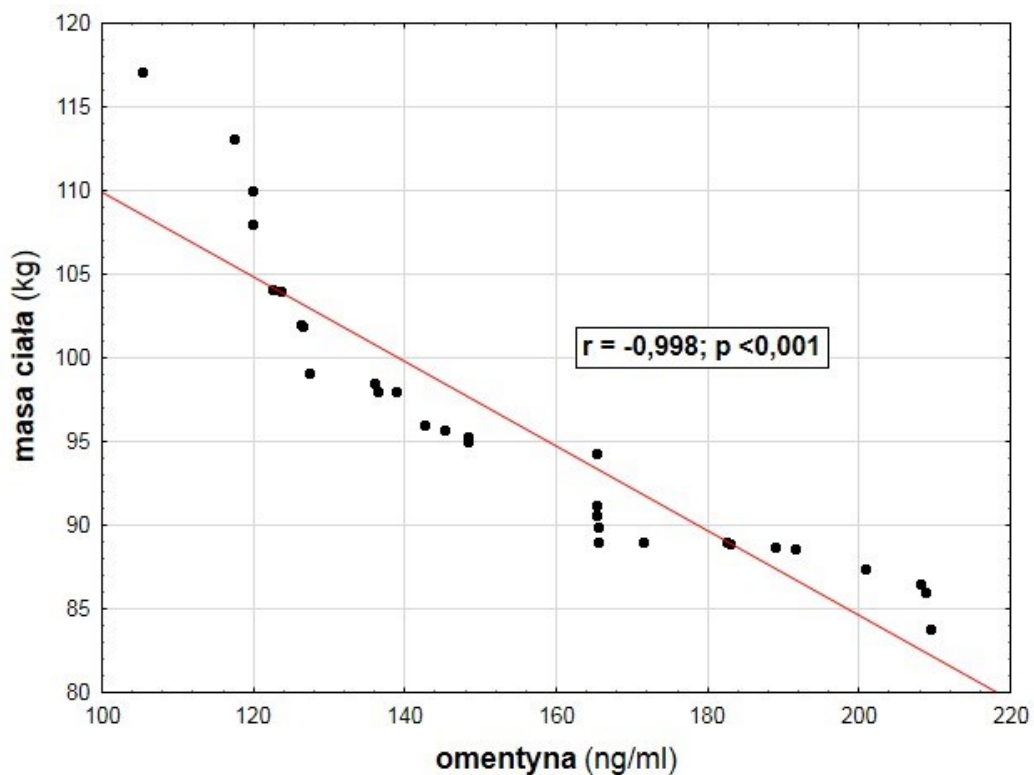
W grupie badanej wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wartościami stężenia w surowicy omentyny a masą ciała i BMI badanych pacjentek – Tabela 11. Natomiast analizując całą populację pacjentek (grupa badana i grupa kontrolna) uzyskano istotną ujemną korelację stężenia w surowicy omentyny ze wszystkimi parametrami antropometrycznymi (masa ciała, BMI, obwód talii, %FAT) - Tabela 12.

Tabela 11. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a parametrami antropometrycznymi w grupie badanej

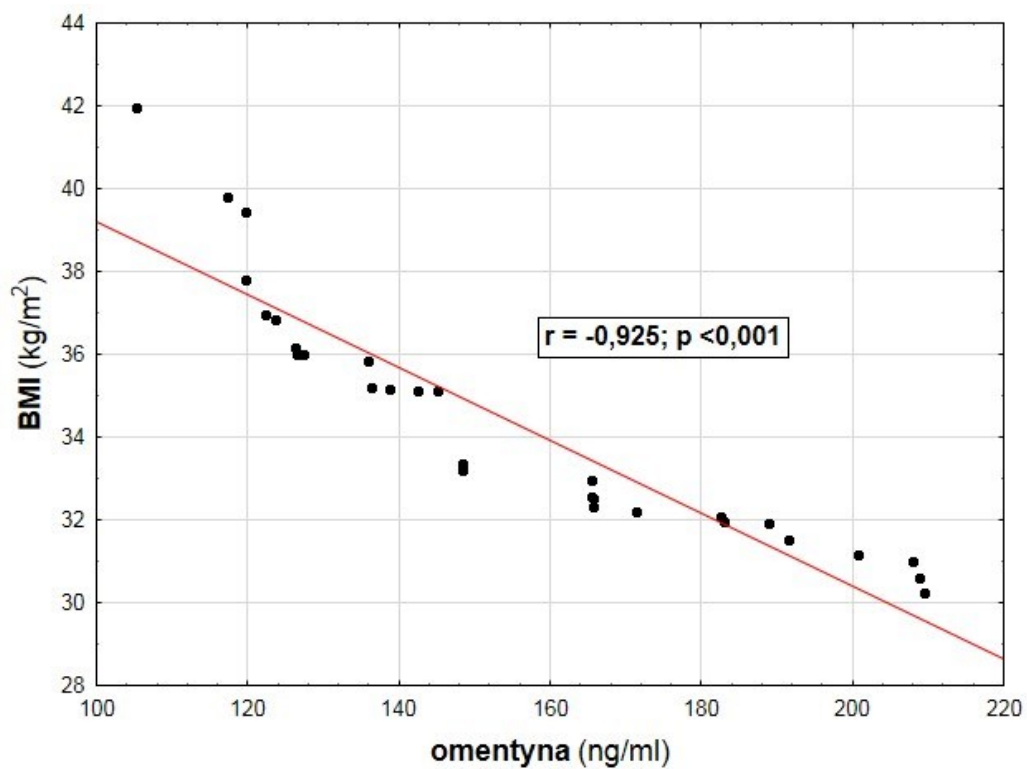
Korelowane parametry w grupie badanej	n	współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & MC (kg)	30	-0,998	<0,001
OMEN (ng/ml) & BMI	30	-0,925	<0,001
OMEN (ng/ml) & TALIA (cm)	30	-0,124	NS
OMEN (ng/ml) & %FAT	30	-0,296	NS

OMEN-stężenie omentyny w surowicy, MC- masa ciała, BMI- wskaźnik masy ciała, %FAT- procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, NS- brak istotności statystycznej

Wykres 8. Ujemna korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a masą ciała w grupie badanej



Wykres 9. Ujemna korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a BMI w grupie badanej.



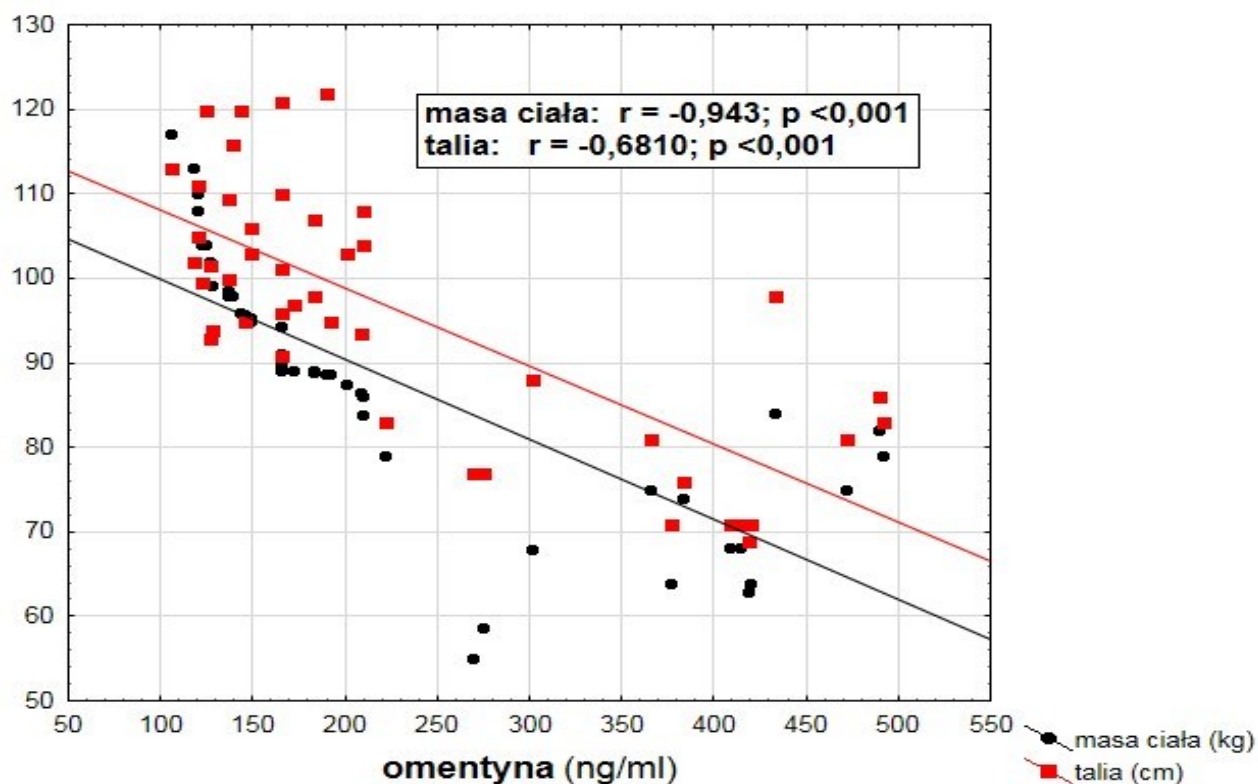
BMI- wskaźnik masy ciała

Tabela 12. Korelacja między stężeniem omentyny w surowicy a parametrami antropometrycznymi w całej populacji

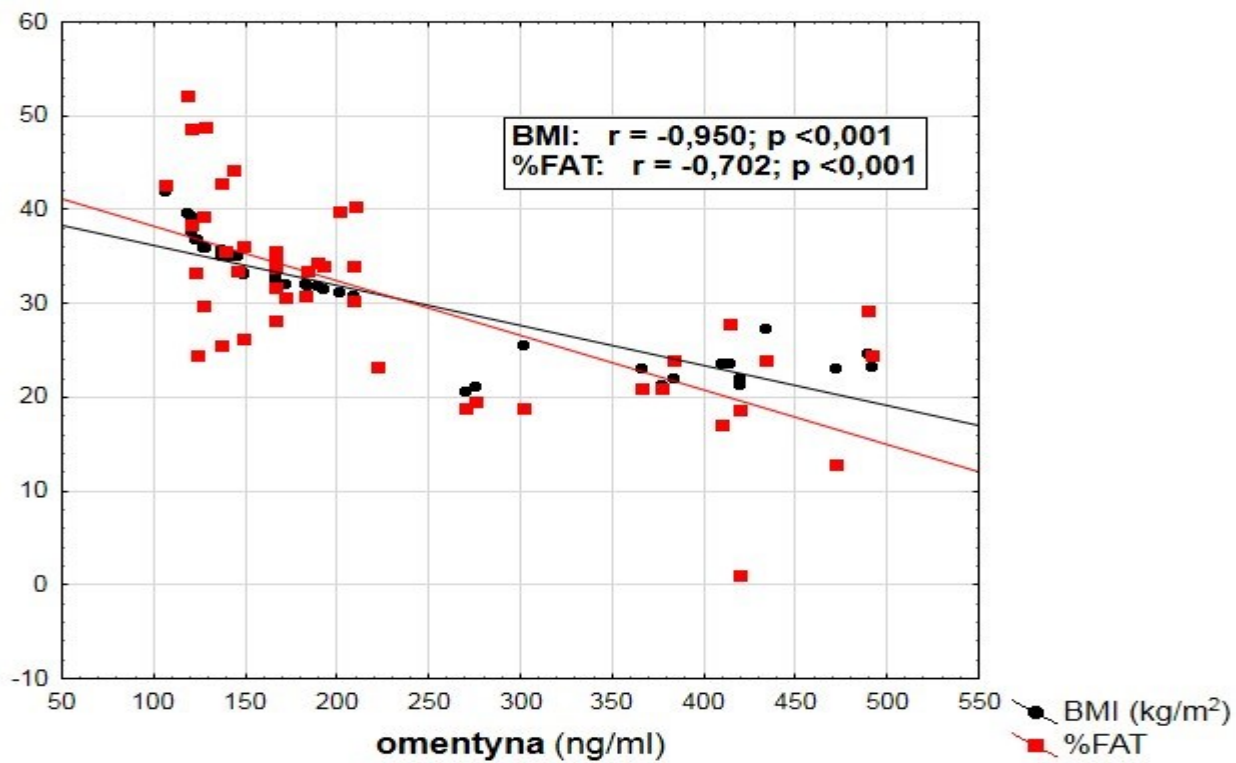
Korelowane parametry w grupie badanej i kontrolnej	n	współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & MC (kg)	45	-0,943	<0,001
OMEN (ng/ml) & BMI	45	-0,950	<0,001
OMEN (ng/ml) & TALIA (cm)	45	-0,681	<0,001
OMEN (ng/ml) & %FAT	45	-0,702	<0,001

OMEN-omentyna, MC- masa ciała, BMI- wskaźnik masy ciała, %FAT- procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie

Wykres 10. Korelacja między stężeniami omentyny w surowicy krwi a masą ciała i obwodem pasa w całej populacji



Wykres 11. Korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a BMI i %FAT w całej populacji.



BMI- wskaźnik masy ciała;

%FAT- procentowa zawartość tkanki tłuszczowej.

Zależność pomiędzy stężeniami omentyny a wartością ciśnienia tętniczego

Poddając analizie korelacyjnej wartości stężenia w surowicy omentyny oraz skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego krwi nie uzyskano istotności statystycznej dla grupy badanej - Tabela 13. Analizując wartości stężenia w surowicy omentyny i wartości ciśnienia krwi w całej populacji wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem omentyny a ciśnieniem tętniczym skurczowym- współczynnik korelacji wyniósł -0,339. W przypadku zależności stężenia w surowicy omentyny i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi nie uzyskano wartości istotnej statystycznie- Tabela 14.

Tabela 13. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a wartościami ciśnienia tętniczego krwi w grupie badanej.

Korelowane parametry w grupie badanej	n	Współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & SBP (mmHg)	30	0,039	NS
OMEN (ng/ml) & DBP (mmHg)	30	-0,275	NS

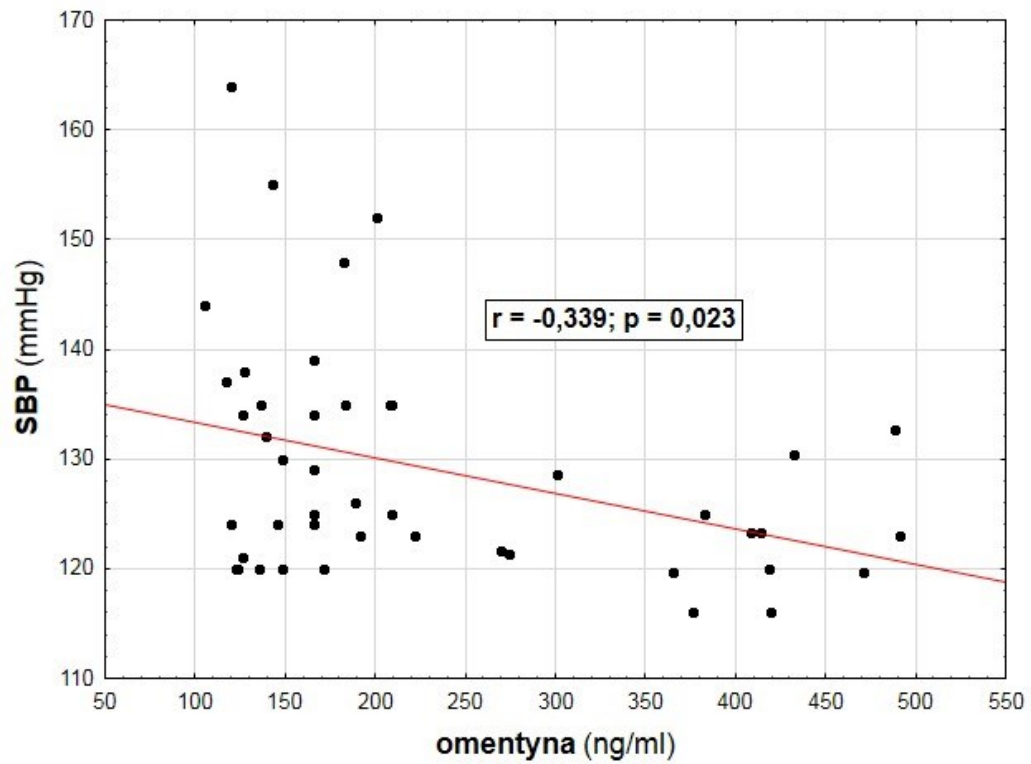
OMEN- stężenie w surowicy omentyny, SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze, NS- brak istotności statystycznej

Tabela 14. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a wartościami ciśnienia tętniczego krwi w całej populacji.

Korelowane parametry w grupie badanej i kontrolnej	n	Współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & SBP (mmHg)	45	-0,339	0,023
OMEN (ng/ml) & DBP (mmHg)	45	-0,153	NS

OMEN- stężenie w surowicy omentyny, SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze, NS- brak istotności statystycznej

Wykres 12. Korelacja między stężeniem omentyny w surowicy krwi a SBP w obu całej populacji.



SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe

Zależność pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a wartościami parametrów gospodarki lipidowej.

W analizie korelacyjnej dla wartości stężenia w surowicy omentyny i wartości parametrów gospodarki lipidowej w grupie badanej nie stwierdzono istotności statystycznej - Tabela 15.

Analizując całą populację kobiet biorących udział w badaniu pod względem zależności między stężeniem w surowicy omentyny a wartościami parametrów gospodarki lipidowej wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a: stężeniem w surowicy HDL (współczynnik korelacji wyniósł 0,318) i stężeniem w surowicy TG (współczynnik korelacji wyniósł -0,487) - Tabela 16.

Tabela 15. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a wartościami parametrów gospodarki lipidowej w grupie badanej.

Korelowane parametry w grupie badanej	n	współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & TCH (mmol/l)	30	0,109	NS
OMEN (ng/ml) & LDL (mmol/l)	30	0,030	NS
OMEN (ng/ml) & HDL (mmol/l)	30	0,033	NS
OMEN (ng/ml) & TG (mmol/l)	30	-0,221	NS

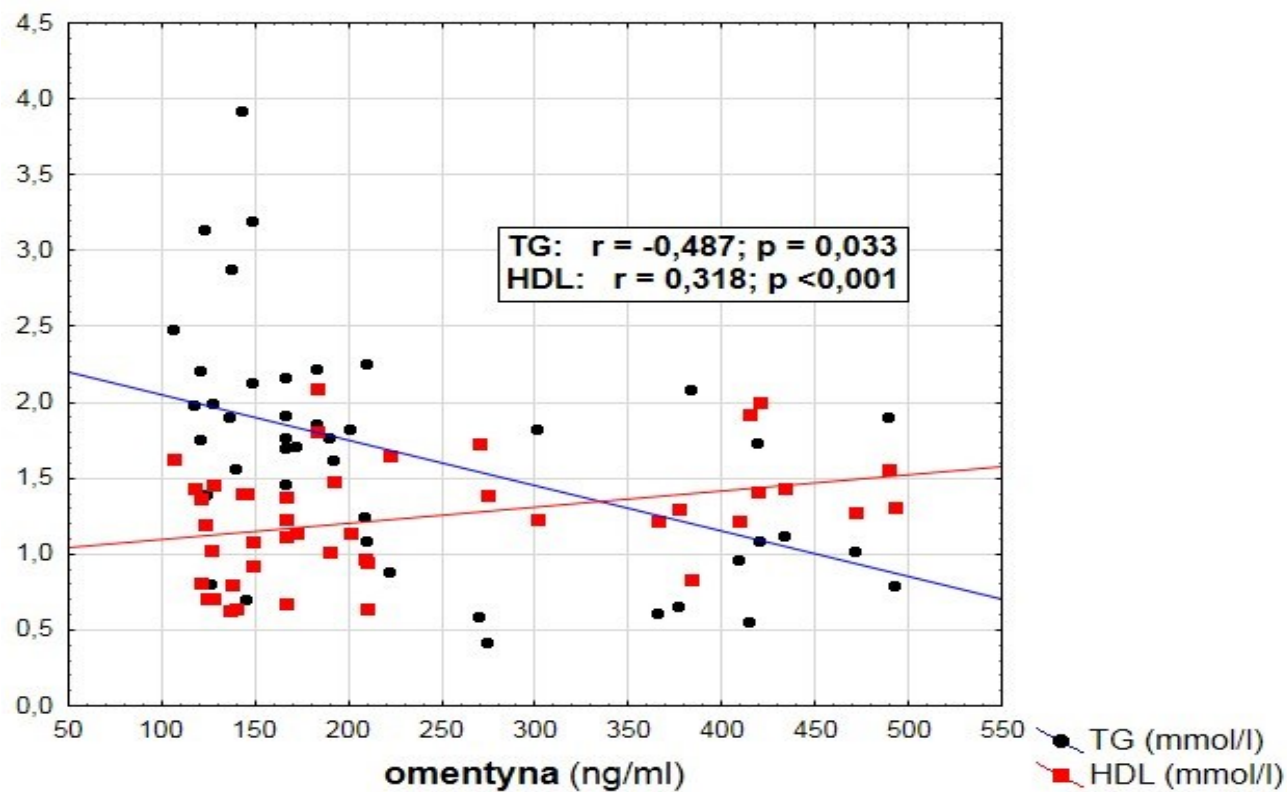
OMEN- stężenie w surowicy omentyny, TCH- stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, LDL- stężenie w surowicy lipoprotein o niskiej gęstości, HDL- stężenie w surowicy lipoprotein o wysokiej gęstości, TG- stężenie w surowicy triglicerydów, NS- brak istotności statystycznej

Tabela 16. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a wartościami parametrów gospodarki lipidowej w całej populacji.

Korelowane parametry w grupie badanej i kontrolnej	n	współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & TCH (mmol/l)	45	-0,134	NS
OMEN (ng/ml) & LDL (mmol/l)	45	-0,261	NS
OMEN (ng/ml) & HDL (mmol/l)	45	0,318	0,033
OMEN (ng/ml) & TG (mmol/l)	45	-0,487	<0,001

OMEN- stężenie w surowicy omentyny, TCH- stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, LDL- stężenie w surowicy lipoprotein o niskiej gęstości, HDL- stężenie w surowicy lipoprotein o wysokiej gęstości, TG- stężenie w surowicy trójglicerydów, NS- brak istotności statystycznej

Wykres 13. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a stężeniami w surowicy HDL i TG w całej populacji



TG stężenie w surowicy trójglicerydów, HDL- stężenie w surowicy lipoprotein o wysokiej gęstości

Zależność omentyny a PWV w obu grupach.

W analizie korelacyjnej pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a prędkością fali tętna (PWV) zarówno w grupie badanej jak i w całej populacji nie uzyskano wartości istotnych statystycznie – Tabela 17 i 18.

Tabela 17. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a prędkością fali tętna w grupie badanej.

Korelowane parametry w grupie badanej	n	Współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & PWV	30	0,067	NS

OMEN- stężenie w surowicy omentyny, PWV- prędkość fali tętna, NS- brak istotności statystycznej

Tabela 18. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a prędkością fali tętna w całej populacji.

Korelowane parametry w grupie badanej i kontrolnej	n	współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & PWV	45	-0,078	NS

OMEN- stężenie w surowicy omentyny, PWV- prędkość fali tętna, NS- bark istotności statystycznej

Zależność pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a wartościami biochemicznych parametrów dysfunkcji śródbłonka naczyniowego.

Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniami w surowicy omentyny i TNF- α u pacjentek otyłych, współczynnik korelacji -0,676. Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy stężeniami w surowicy omentyny a IL-6 i CRP – Tabela 19.

Analizując całą badaną populację wykazano istotną statystycznie korelację stężenia w surowicy omentyny i TNF- α (współczynnik korelacji -0,633). Stężenia w surowicy omentyny i CRP wykazywały korelację ujemną (współczynnik korelacji -0,590) – Tabela 20.

Tabela 19. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a biochemicznymi parametrami uszkodzenia śródbłonka naczyniowego w grupie badanej.

Korelowane parametry w grupie badanej	n	Współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & TNF α (ng/ml)	30	-0,676	<0,001
OMEN (ng/ml) & IL6 (pg/ml)	30	-0,185	NS
OMEN (ng/ml) & CRP (mg/ml)	30	-0,238	NS

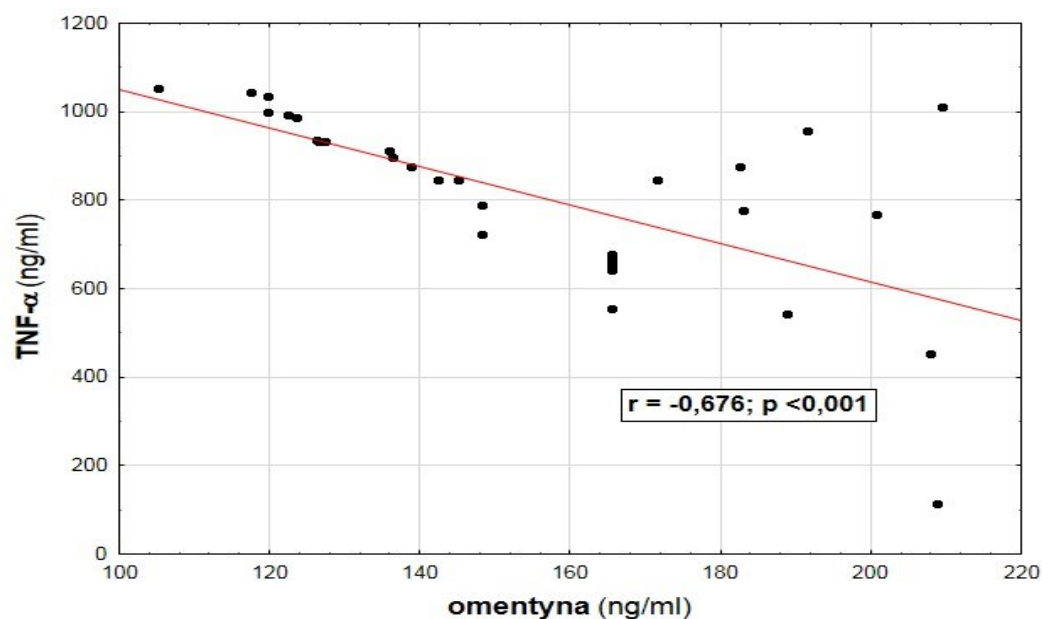
OMEN- stężenie w surowicy omentyny, TNF- α - stężenie w surowicy czynnika martwicy guza nowotworu α , IL-6- stężenie w surowicy interleukiny 6, CRP- stężenie w surowicy białko C-reaktywnego, NS- brak istotności statystycznej

Tabela 20. Korelacja pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a biochemicznymi parametrami uszkodzenia śródbłonna naczyniowego w całej populacji.

Korelowane parametry w grupie badanej i kontrolnej	n	Współczynnik korelacji	p
OMEN (ng/ml) & TNF- α (ng/ml)	45	-0,633	<0,001
OMEN (ng/ml) & IL-6 (pg/ml)	45	-0,254	0,092
OMEN (ng/ml) & CRP (mg/ml)	45	-0,590	<0,001

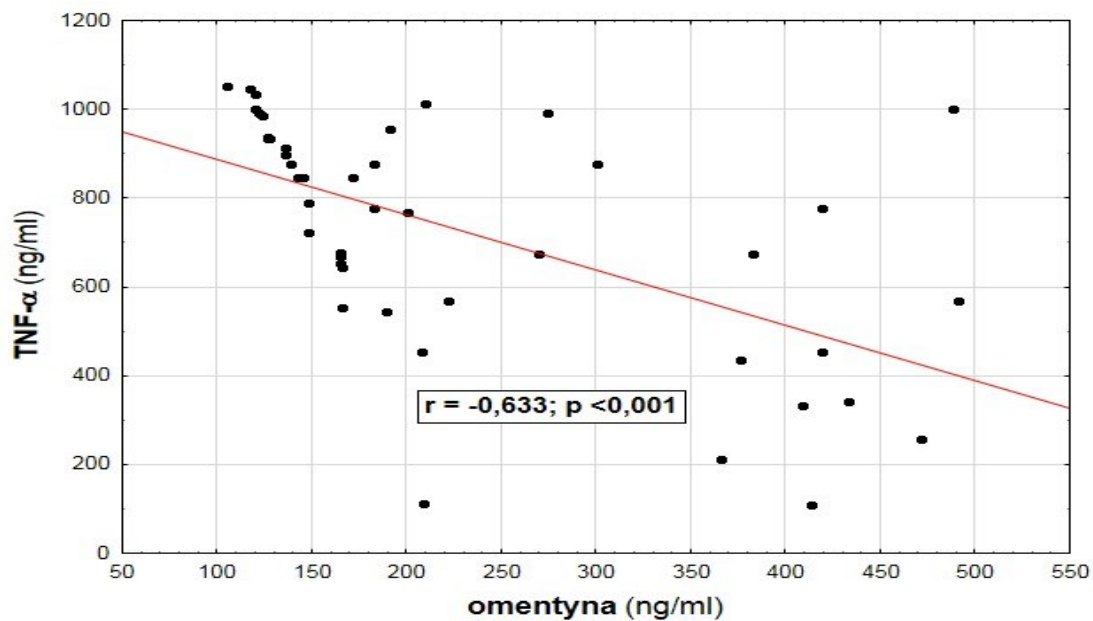
OMEN- stężenie w surowicy omentyny, TNF- α - stężenie w surowicy czynnika martwicy guza nowotworu α , IL-6- stężenie w surowicy interleukiny 6, CRP- stężenie w surowicy białko C-reaktywnego, NS- barak istotności statystycznej

Wykres 14. Korelacja między stężeniem omentyny i TNF- α w surowicy w grupie badanej.



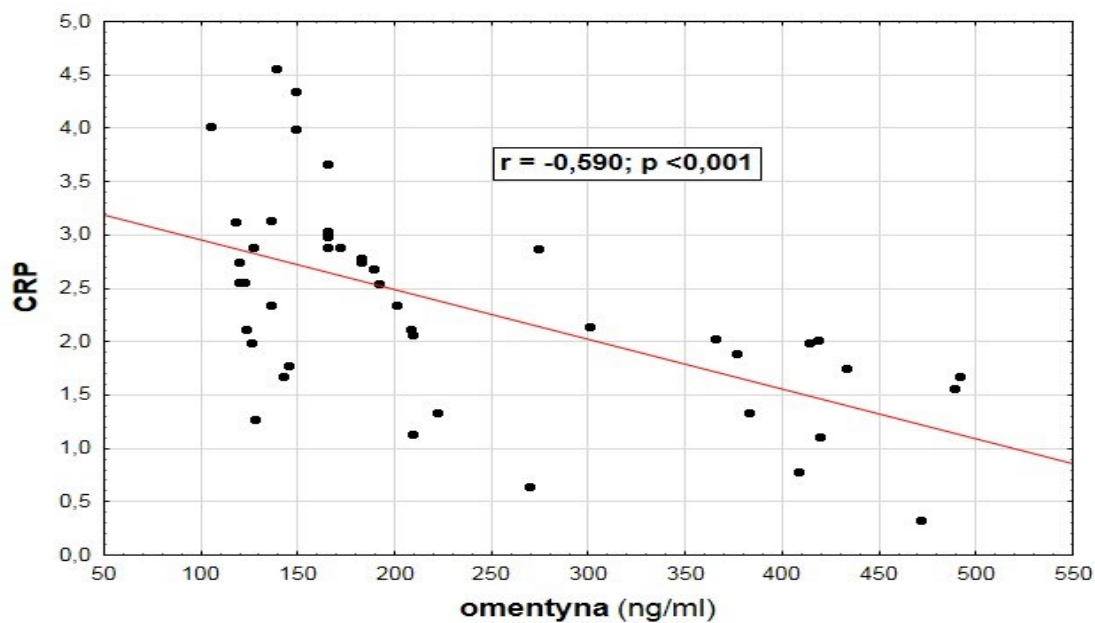
TNF- α - stężenie w surowicy czynnika martwicy nowotworu α

Wykres 15. Korelacja między stężeniem omentyny i TNF- α w surowicy w całej populacji.



TNF- α - stężenie w surowicy czynnika martwicy nowotworu α

Wykres 16. Korelacja między stężeniem w surowicy omentyny a stężeniem w surowicy CRP w całej populacji.



CRP- białko C-reaktywne

6 DYSKUSJA

Konsekwencje otyłości to schorzenia dotyczące wielu układów w organizmie człowieka. Dane z 2010 roku wskazują, że obecnie więcej osób umiera z powodu konsekwencji nadwagi i otyłości niż z powodu niedowagi⁴.

Otyłość odgrywa istotną rolę w rozwoju miażdżycy w zarówno sposób bezpośredni i pośredni. Do zaburzeń, które w pośredni sposób wpływają na rozwój miażdżycy u chorych z nadmierną masą ciała należą m. in. nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, które jako klasyczne powikłania otyłości występują znacznie częściej w tej populacji pacjentów. Intensywnie analizowane są również bezpośrednie mechanizmy progresji zmian miażdżycowych. Jednoznacznie wykazano, że istotne znaczenie w rozwoju miażdżycy odgrywa obserwowany u osób otyłych przewlekły wewnątrznacyniowy proces zapalny. Proces ten jest m. in. wynikiem długotrwałej odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczynia. U osób otyłych stwierdza się: zwiększone stężenie w surowicy cytokin zapalnych takich jak: TNF- α , IL-6, wzrost stężenia w surowicy tPAI-1 oraz zwiększony stres oksydacyjny. Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że istotne znaczenie w rozwoju miażdżycy u otyłych pacjentów odgrywać mogą również substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową – adipokiny m.in. leptyna, TNF- α , IL-6, omentyna.

Nieliczne dostępne publikacje w większości z badań eksperymentalnych wskazują na potencjalny udział omentyny – nowo opisanego białka wydzielanego przez tkankę tłuszczową w złożonym procesie rozwoju dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Wzrasta liczba dowodów na możliwość wykorzystania tej ochronnie działającej adipocytokiny jako markera ryzyka sercowo-naczyniowego.

6.1 OCENA STĘŻENIA OMENTYNY W SUROWICY KRWI U KOBIET Z OTYŁOŚCIĄ BRZUSZNĄ.

Kobiety z otyłością brzuszną cechują zmniejszone stężenia omentyny w surowicy krwi. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami innych autorów, gdzie stwierdzono ujemne zależności pomiędzy masą ciała i BMI a stężeniami omawianej adipocytokiny¹¹⁹. Niższe stężenia omentyny stwierdzano u otyłych chorych w różnych populacjach m. in. u pacjentów z cukrzycą typu 2¹³¹, u kobiet z PCOS¹³², u osób z otyłością brzuszną¹¹⁹.

Wyniki omawianej pracy wskazują, że stężenia omentyny zależne są od brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej. Potwierdza to obserwowana w pracy ujemna zależność

omentyny z obwodem talii. Podobny wynik wykazał De Souza Batista w populacji osób otyłych¹³³.

Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie to kolejna determinanta wielkości stężeń omentyny u kobiet z otyłością brzuszną. Świadczy o tym ujemna zależność pomiędzy analizowaną adipocytokiną a procentową zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej zmierzonej metodą bioimpedacji elektrycznej.

Istnieje ograniczona liczba badań, które oceniały ten związek w populacji kobiet z otyłością brzuszną. W innych populacjach Greulich i wsp.¹³⁴ oraz Gursoy i wsp.¹³⁵ potwierdzili ujemną korelację stężenia omentyny z BMI badanych pacjentów oraz Tan i wsp. zaobserwowali taką samą zależność w grupie kobiet z PCOS¹³⁶. Tymczasem w badaniu przeprowadzonym przez Rahimlou i wsp.¹³⁷ nie potwierdzono żadnej z powyższych zależności. Odmiennych danych dostarczyło również badanie przeprowadzone przez Orlika, gdzie w grupie pacjentek z PCOS, nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami otyłymi i z prawidłową masą ciała¹³⁸

6.2 OCENA STOPNIA DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO U KOBIET Z OTYŁOŚCIĄ BRZUSZNĄ

W przedstawionej pracy pacjentki z otyłością brzuszną cechowały się istotnie wyższym stężeniem biochemicznych wykładników uszkodzenia śródbłonka naczyniowego. Analizie poddano stężenie w surowicy TNF- α , IL-6 i CRP. Wykazano wyższe stężenie TNF- α oraz białka C-reaktywnego. Stężenie IL-6 w surowicy w grupie badanej wykazywało tendencję do wyższych wartości w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy sztywności naczyń w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dostępne dane wskazują, że istnieje ścisły związek między otyłością a występowaniem dysfunkcją śródbłonka naczyniowego u obojga płci. Wykazano, że otyłość brzuszną jest przyczyną przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego. Podwyższona zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej wykazuje silną korelację z występowaniem wykładników zespołu metabolicznego (podwyższone stężenie we krwi glukozy, insuliny oraz podwyższone SBP)⁷⁰. Niektóre badania wykazały, że kobiety są mniej predysponowane do nieprawidłowego przyrostu zawartości VAT⁷³, jednak ta korzystna zależność występuje tylko w wieku

przedmenopauzalnym, w okresie pomenopauzalnym przyrost tkanki trzewnej jest porównywalny u obu płci ⁷⁴.

Do potencjalnych czynników, które tłumaczyć mogą obserwowane biochemiczne cechy uszkodzenia śródbłonna naczyniowego należą czynniki mechaniczne związane z wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego. Wskazują na to obserwowane w grupie badanych kobiet wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Nasilony stopień dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u otyłych kobiet wykazany w niniejszej pracy mógł również być związany z obserwowanymi w grupie zaburzeniami gospodarki lipidowej. Pacjentki z otyłością brzuszna cechowały wyższe stężenia trójglicerydów oraz niższe stężenia cholesterolu frakcji HDL. Znaczenie tej charakterystycznej konstelacji zaburzeń gospodarki lipidowej w powiązaniu ze zwiększoną ilością małych gęstych cząsteczek LDL (nie oznaczonych w niniejszej pracy) stanowi dobrze udokumentowaną patologię uczestniczącą w rozwoju zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego oraz w progresji zmian miażdżycowych

Czynnościowym badaniem służącym do pośredniej oceny funkcji śródbłonna w analizowanym badaniu był pomiar sztywności tętnic. W niniejszym badaniu celem pomiaru stopnia sztywności tętnic użyto aparatu SphygmoCor XCEL, który wykorzystuje metodę fotopletyzmoграфии. Zgodnie z referencyjnymi wartościami określonymi przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne podwyższone wartości PWV wskazują na uszkodzenie miażdżycowe. Pacjentki z grupy badanej miały średnio wyższe wartości PWV niż pacjentki z grupy kontrolnej – nie stwierdzono jednak różnicy istotnej statystycznie.

6.3 POSZUKIWANIE ZWIĄZKU POMIĘDZY STOPNIEM DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO A STĘŻENIEM OMENTYNY

Wyniki badań wskazują na potencjalny udział omentyny w rozwoju zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego u kobiet z otyłością brzuszna.

W przedstawionej pracy wykazano istotny związek pomiędzy stężeniami omentyny a biochemicznymi wykładnikami uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Obserwowano ujemną zależność pomiędzy stężeniami omentyny a TNF- α w grupie pacjentek z otyłością brzuszna. Analizując obie grupy razem stwierdzono dodatkowo negatywną korelację omentyny z CRP. Nie stwierdzono związku pomiędzy analizowaną adipocytokiną a PWV.

Dotychczasowe badania nad funkcją omentyny u pacjentów z miażdżycą potwierdzają jej prawdopodobny związek z rozwojem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Zhong i wsp.¹¹⁴ poddali badaniu 155 osób z rozpoznanym ostrym zespołem wieńcowym i stabilną dławicą piersiową. Stężenie omentyny w grupie kontrolnej wynosił $254 \pm 72,9$ ng/ml. W badaniu wykazano, że grupa pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i stabilną dławicą piersiową cechowała się niskim stężeniem tej adipokiny w surowicy, przy czym pacjenci z ostrym stanem wieńcowym mieli niższe stężenie ($113,08 \pm 61,43$ ng/ml) niż pacjenci ze stabilną dławicą piersiową ($155,41 \pm 66,89$ ng/ml). W tym samym badaniu wykazano również ujemną korelację stężenia w surowicy omentyny z wartością BMI i stężeniem w surowicy IL-6. Liu i wsp.¹¹⁵ poddali ocenie nasilenie zmian miażdżycowych u 30 osób z zespołem metabolicznym i 30 osób zdrowych. Wykazano ujemną korelację stężenia omentyny w surowicy z wartościami wskaźników intima-media, BMI, ciśnieniem skurczowym krwi, stężeniem glukozy na czczo oraz wskaźnikiem HOMA-IR. Stwierdzono również występowanie ujemnej korelacji nasilenia sztywności naczyń ze stężeniem w surowicy omentyny.

Yoo i wsp.¹³⁹ poddał analizie 120 pacjentów z cukrzycą typu 2. Oceniono u nich stężenie w surowicy omentyny oraz parametry sztywności tętnic. Badanie powtórzono po roku. Wykazano, że wzrost stężenia we krwi omentyny był pozytywnie skorelowany ze stężeniami adiponektyny oraz z wartością PWV. U pacjentów z początkowo wyższym stężeniem omentyny w surowicy zarejestrowano tendencję do redukcji sztywności tętnic. Dodatkowo zauważono, że wzrost ciśnienia tętniczego i stężenia omentyny w surowicy niezależnie korelowały ze sztywnością tętnic.

W badaniu przeprowadzonym w grupie 193 kobiet w wieku postmenopauzalnym zarejestrowano ścisły związek spadku stężenia w surowicy omentyny ze wzrostem ryzyka zachorowania na chorobę niedokrwienną serca i wykazano, że omentyna może być niezależnym predyktorem wystąpienia choroby niedokrwiennej w tej grupie pacjentek¹⁴⁰. Shibata i wsp.¹¹⁸ w badaniu, które objęło 201 Japończyków, wykazali negatywną korelację stężenia omentyny w surowicy krwi z grubością kompleksu intima-media tętnicy szyjnej-markerem wczesnych zmian miażdżycowych.

Znaczne nasilenie procesu zapalnego jako wykładnika zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego jest dobrze opisane. Wzrastająca liczba dowodów sugeruje, że jeden z kardioprotekcyjnych mechanizmów omentyny związany jest z efektem przeciwzapalnym^{141,142,143,144,145}. Wykazano, że wzrost stężenia omentyny w surowicy krwi jest związany z redukcją sztywności tętnic u pacjentów z cukrzycą typu 2. Przyjęto hipotezę,

że omentyna może być niezależnym markerem sztywności tętnic u pacjentów z cukrzycą typu 2¹⁴⁶.

Zhong i wsp.¹¹⁴ w badaniu przeprowadzonym w grupie 155 pacjentów poddanych angiografii z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego wykazali niższe stężenie omentyny oraz wyższe stężenie poziomu interleukiny-6 w surowicy krwi w porównaniu do grupy kontrolnej niepoddanej angiografii. Wykryto również negatywną korelację omentyny z BMI oraz ze stężeniem w surowicy IL-6. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że omentyna może działać przeciwzapalnie również poprzez zapobieganie ekspresji w komórkach śródbłonka indukowanej cyklooksygenazy 2. Zmniejszenie aktywności cyklooksygenazy-2 odbywa się prawdopodobnie na drodze zwiększenia enzymatycznej aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu¹⁴⁷.

Analizując wpływ omentyny na rozwój zaburzeń funkcji śródbłonka naczyniowego oraz progresji chorób układu sercowo-naczyniowego rozważyć należy również jej udział w modulacji ciśnienia tętniczego. Wskazuje na to obserwowana w niniejszej pracy ujemna korelacja pomiędzy jej stężeniami a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego. Na jej potencjalne miejsce w rozwoju nadciśnienia tętniczego wskazują również badania Liu i wsp.¹¹⁵.

Pośredni wpływ omentyny na funkcję śródbłonka może zależeć również od potencjalnie korzystnej modyfikacji parametrów gospodarki lipidowej. Dowodem w analizowanej pracy są obserwowane zależności pomiędzy stężeniami omentyny z TG i cholesterolu frakcji HDL. Podobne zależności wykazali Gursoy i wsp. u otyłych kobiet z cukrzycą typu 2¹⁴⁸ i De Souza Batista w grupie osób otyłych¹³³.

Korzystne zmiany parametrów gospodarki lipidowej wraz ze wzrostem stężenia omentyny może wynikać z opisywanym przez innych autorów zwiększenia stopnia insulinowrażliwości pod wpływem tej adipocytokiny. Ochronną rolę omentyny w tym zakresie opisano zarówno w badaniach eksperymentalnych jak i w badaniach u ludzi.

De Souza Batista i wsp. wykazali ujemną zależność pomiędzy stężeniem omentyny i wskaźnikiem HOMA-IR u pacjentów z otyłością¹³³. Z kolei Pan i wsp. opisali związek pomiędzy omentyną a narastaniem insulinoporności w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2¹⁴⁹. W innym badaniu Tan i wsp. potwierdzili negatywną korelację między stężeniami omentyny a wskaźnikiem HOMA-IR, wykazali także niższe stężenia omentyny oraz wyższe stężenia glukozy i insuliny u pacjentek z PCOS¹⁵⁰.

Molekularny mechanizm odpowiedzialny za korzystne działanie omentyny na stopień insulinowrażliwość związany jest potencjalnie z wpływem omentyny na aktywację kinazy

białkowej B (PKB, ang. protein kinase B). Kinaza ta wpływa m. in na aktywację wychwyty glukozy w obecności insuliny¹⁵¹. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem hodowli ludzkich adipocytów wykazano, że omentyna wpływa na aktywację PKB z udziałem insuliny w stężeniu submaksymalnym i bez udziału insuliny. Przy zastosowaniu maksymalnego stężenia insuliny efekt działania omentyny był zniesiony. W innym badaniu z wykorzystaniem szczurzych kardiomiocytów Greulich i wsp.¹⁵² nie odnotowali istotnego wpływu omentyny na aktywację procesu fosforylacji PKB stymulowanego insuliną, ale adipokina zapobiegała jego zahamowaniu.

Uzyskane wyniki wskazują na istnienie związku pomiędzy omentyną a stopniem dysfunkcji śródbłonka naczyniowego. Pełne poznanie roli omentyny w ochronnym wpływie na funkcje naczyń wymaga dalszych badań nad znaczeniem tej adipocytokiny w kontroli procesu zapalnego, wpływu na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz udziału w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego.

6.4 PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY KLINICZNE

Otyłość brzuszna jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku, jest ona przyczyną rozwoju innych poważnych chorób cywilizacyjnych.

Wyniki badań ostatnich lat wykazały, że tkanka tłuszczowa trzewna stanowi istotne źródło substancji o charakterze endokrynnym, których znaczenie w rozwoju otyłości jest coraz lepiej udokumentowane. Omentyna to kolejna niedawno zidentyfikowana adipocytokina o potencjalnie kardioprotekcyjnych właściwościach. Wskazują na to wcześniejsze dowody z badań eksperymentalnych oraz z badań z udziałem ludzi.

Ochronne znaczenie omentyny potwierdzają również wyniki niniejszej pracy otrzymane w populacji kobiet z otyłością brzuszną. Ta stale rosnąca populacja chorych obciążona jest zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, na co wskazują również podwyższone stężenia biochemicznych markerów dysfunkcji śródbłonka naczyniowego obserwowane w grupie badanych kobiet. Analiza potencjalnych kardioprotekcyjnych mechanizmów działania omentyny na podstawie uzyskanych wyników, prowadzi do wniosków sugerujących jej rolę jako czynnika przeciwzapalnego, hipolipemicznego i hipotensyjnego, jednakże implikacje kliniczne wymagają dalszych intensywnych analiz.

Wielu autorów podkreśla, że omentyna może w przyszłości stać się markerem progresji dysfunkcji śródbłonka i ryzyka kardiometabolicznego użytecznym w praktyce klinicznej. Na

tym etapie warto rozważyć jakie warunki powinien spełnić przydatny w praktyce klinicznej marker. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego¹⁵³ marker taki powinien mieć następujące cechy: możliwość standaryzacji oznaczenia i kontrolowania zmienności pomiaru, niezależność od uznanych czynników ryzyka, związek z klinicznymi punktami końcowymi w badaniach obserwacyjnych i dużych badaniach klinicznych, istnienie norm populacyjnych ukierunkowujących interpretację wyników, zdolność poprawy całkowitej predykcji ponad tę wynikającą z tradycyjnych czynników ryzyka, uogólnienie wyników dla różnych grup populacyjnych, możliwa do przyjęcia cena testów.

Wyniki otrzymane w niniejszej pracy wskazują na potencjał omentyny jako przyszłego markera dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, jednak liczba opublikowanych dotychczasowych prac dotycząca tej adipokiny jest wciąż skromna i to czy omentyna będzie w stanie w przyszłości wypełniać tę klinicznie użyteczną rolę pozostaje w sferze dalszych badań.

7 WNIOSKI

1. U otyłych kobiet stwierdzono obniżone stężenie omentyny w surowicy krwi. Do czynników determinujących jej stężenie należy brzuszna dystrybucja tkanki tłuszczowej oraz ilość tkanki tłuszczowej w organizmie.
2. Kobiety z otyłością brzuszną cechuje dysfunkcja śródbłonna naczyniowego wyrażona nasileniem subklinicznego procesu zapalnego.
3. Stężenie omentyny wykazuje istotny związek ze stopniem nasilenia dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Efekt ten przynajmniej częściowo zależy od udziału omentyny w modulacji ciśnienia tętniczego i wpływu na parametry gospodarki lipidowej.

8 STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Słowa kluczowe: otyłość, omentyna, śródbłoneknaczyniowy, miażdżyca, adipokiny.

Wstęp

Otyłość przyjęła status globalnej epidemii. Kolejne wyniki badań epidemiologicznych wskazują na stały wzrost częstości występowania nadmiernej masy ciała wśród kobiet i mężczyzn na wszystkich kontynentach i we wszystkich grupach wiekowych. Otyłość to przewlekła choroba z wieloma powikłaniami. Ponad wszelką wątpliwość udowodniono jej związek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na istotny wpływ otyłości na rozwój zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego, kluczowego zjawiska obserwowanego na wszystkich etapach chorób układu sercowo-naczyniowego. Trwają intensywne poszukiwania zmierzające do pełnej identyfikacji mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w powiązaniu z otyłością. Istnieją dowody wskazujące na ważną rolę w tym procesie adipokin – produktów tkanki tłuszczowej.

Wyniki badań eksperymentalnych oraz nielicznych badań z udziałem ludzi wskazują na potencjalny związek omentyny z rozwojem zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego. Ta niedawno zidentyfikowana adipokina wydaje się wykazywać właściwości ochronne jednak jej rzeczywista funkcja protekcyjna wymaga jeszcze weryfikacji w szerszym zakresie populacji.

Cel

Celem badania była ocena omentyny w patogenezie dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u kobiet z otyłością brzuszną.

Celami szczegółowymi badania były:

1. Ocena stężenia omentyny krwi u kobiet z otyłością brzuszną.
2. Ocena stopnia dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u kobiet z otyłością brzuszną.
3. Poszukiwanie związku pomiędzy stopniem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego a stężeniem omentyny.

Material:

Do badania zakwalifikowano 30 kobiet z otyłością brzuszną i 15-osobową grupę kontrolną kobiet z prawidłową masą ciała. Wszystkie uczestniczki podpisały świadomą zgodę na udział w badaniu.

Kryteria włączenia do badania stanowiły otyłość brzuszna, wiek 30-60 lat, stabilna masa ciała w ostatnim miesiącu przed włączeniem do badania oraz zgoda na udział w badaniu. Z badania wykluczono osoby u których stwierdzono: m.in. wtórną postać otyłości, cukrzycę typu 2, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, klinicznie jawną chorobę o podłożu miażdżycowym, przewlekłą chorobę nerek, klinicznie istotne zaburzenia funkcji wątroby, ostry lub przewlekły, klinicznie jawny proces zapalny, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów.

Metody

U wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentek przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe. Wykonano pomiary antropometryczne: aktualnej masy ciała i wzrostu (obliczono wskaźnik masy ciała), obwodu talii; nieinwazyjny pomiar składu ciała metodą bioimpedacji elektrycznej za pomocą aparatu Bioscan 920-2, pomiar ciśnienia tętniczego zgodnie ze aktualnymi zaleceniami, nieinwazyjną ocenę sztywności naczyń tętniczych za pomocą aparatu Sphygmocor. Od pacjentek pobrano i zabezpieczono krew w celu oznaczenia metodą immunoenzymatyczną stężenia omentyny, $\text{TNF}\alpha$, IL-6, CRP. Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu programu STATISTICA, version 12 firmy StatSoft Inc.2014

Wyniki

Pacjentki z grupy badanej charakteryzowały się niższymi stężeniami omentyny w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Wartość prędkości fali tętna nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Porównując biochemiczne wykładniki zaburzeń funkcji śródbłonna wykazano statystycznie istotnie wyższe stężenia w surowicy $\text{TNF}\alpha$ i CRP w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie stężenia IL-6.

Analizie korelacyjną badanych parametrów przeprowadzono w obrębie grupy badanej oraz całej populacji. Stwierdzono występowanie istotnej statystycznie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny i masą ciała oraz BMI w grupie badanej, w całej populacji wykazano ujemną korelację między stężeniem w surowicy omentyny i pozostałymi parametrami antropometrycznymi.

Między stężeniem w surowicy omentyny a wartością skurczowego ciśnienia tętniczego w całej populacji występowała znacząca statystycznie, ujemna korelacja.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniem w surowicy omentyny a PWV w grupie badanej i w całej populacji. W całej populacji natomiast udokumentowano dodatnią korelację stężenia w surowicy omentyny i HDL oraz ujemną korelację stężenia w surowicy omentyny i TG.

Istotna statystycznie ujemna korelacja w grupie badanej została stwierdzona pomiędzy stężeniami w surowicy omentyny i TNF- α . W całej populacji wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniami w surowicy omentyny i CRP oraz omentyny i TNF- α .

Wnioski

4. U otyłych kobiet stwierdzono obniżone stężenie omentyny w surowicy krwi. Do czynników determinujących jej stężenie należy brzuszna dystrybucja tkanki tłuszczowej oraz ilość tkanki tłuszczowej w organizmie.
5. Kobiety z otyłością brzuszną cechuje dysfunkcja śródbłonna naczyniowego wyrażona nasileniem subklinicznego procesu zapalnego.
6. Stężenie omentyny wykazuje istotny związek ze stopniem nasilenia dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Efekt ten przynajmniej częściowo zależy od udziału omentyny w modulacji ciśnienia tętniczego i wpływu na parametry gospodarki lipidowej.

9 STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Title:

The importance of omentin in vascular endothelial dysfunction pathogenesis in women with abdominal obesity.

Key words:

Obesity, omentin, vascular endothelium, atherosclerosis, adipokins

Introduction:

Obesity has become the global epidemic. The results of numerous epidemiological studies are showing a stable increase in the frequency of overweight or obese people of all ages (or at each age) and on all the continents among both women and men. Obesity is a chronic disease with many complications. It has been proven beyond doubt that it is strictly connected with risk of cardiovascular disease. A growing body of evidence indicate a significant influence of obesity over dysfunction of endothelium. Endothelial dysfunction is a key phenomenon in all stages of cardiovascular disease. Intensive research is being carried out in order to identify processes responsible for progress of vascular endothelial dysfunction related to obesity. There is evidence which shows a crucial role of adipokines (products of adipose tissue) in this process.

Outcomes of experimental research and a clinical studies indicate potential participation of omentin in the progress of endothelial dysfunction. Omentin, the recently identified adipokine, shows protective properties but its actual protective function has to be verified in further clinical research in different populations.

Aim:

The main aim of this study was:

1. to assess omentin level in the blood of women with abdominal obesity
2. to assess the level of vascular endothelial dysfunction in women with abdominal obesity
3. to research the connection between the stage (or degree?) of vascular endothelial dysfunction and omentin level in serum.

Material:

Thirty women with abdominal obesity and fifteen women as a control group were qualified for the study. All of the qualified participants agreed to take part in this study by signing a consent form.

The inclusion criteria for participation in this study were: obesity simplex, age 30-60, stable body mass in the month preceding the study and consent to take part in the research. The exclusion criteria were: secondary type of obesity, type 2 diabetes, pharmacologically treated hypertension, clinical manifestation derived from atherosclerosis, chronic kidney disease, clinically significant impaired liver function, acute or chronic inflammatory state, alcohol abuse and smoking cigarettes.

Methods:

Physical examination and clinical evaluations were carried out on all of the participants. Anthropometric measurements (height, body mass, waist and hip circumference) were conducted and BMI was calculated. In both groups, the evaluation of the level of body fat mass was measured by bioelectrical impedance analysis using Bioscan 920-2. Blood pressure was measured according to current recommendation, the evaluation of arterial stiffness was conducted by means of Sphygmocor. Blood was taken from all of the participants and stored in order to measure the blood level of omentin $TNF\alpha$, IL-6, CRP by the immunoenzymatic method. Statistical calculations were performed by StatSoft, Inc. (2014), STATISTICA (data analysis software system), version 12 (www.statsoft.com).

Results:

The patients from the experimental group showed a lower concentration of serum omentin in comparison with the control group. The value of pulse wave velocity did not show statistically important difference between both groups.

Comparing biochemical indicators of endothelial dysfunction there was shown a statistically important higher serum concentration of $TNF-\alpha$ and CRP in the experimental group. However, a statistically important difference between both groups in IL-6 concentration was not shown.

The correlation analysis was done in both groups together and within the experimental group. A statistically significant negative correlation was obtained between omentin and body mass, and omentin and BMI in the experimental group. Taking into

account whole population there were negative correlations between serum concentration and all anthropometric measurements.

Indicated a statistically significant negative correlation between omentin serum concentration and SBP in whole population was observed.

No statistically significant correlation was observed between omentin concentration and PWV in the experimental group and whole population. In whole population a statistically important positive correlation between omentin and HDL concentration and negative correlation between omentin and TG were revealed. In the experimental group a statistically significant negative correlation between omentin and TNF- α was found. The analysis of whole population showed negative relationships between omentin and TNF- α and omentin and CRP.

Conclusions:

1. Obese women demonstrate a lower omentin concentration in blood serum. The factors, which determine its concentration are: adipose tissue in abdominal area and quantity of adipose tissue in the body.
2. Vascular endothelial dysfunction determined by the increasing progress of subclinical inflammation process is characteristic of women with abdominal obesity.
3. There is a significant relation between omentin concentration indicate and the stage of endothelial dysfunction intensification. This effect partly depends on omentin participation in blood pressure modulation and in lipid.

10 UCHWAŁA KOMISJI BIOETYCZNEJ



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 685/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad prowadzenia i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2010r. nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiotycznych (Dz. U. 2011 nr 82, poz. 451); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wliczenia opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 16 czerwca 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

dr hab. Paweł Bogdański prof. UM

Miejsce prowadzenia badań:

**Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: lek. med. Agnieszka Ratajczak

Członkowie zespołu

badawczego:

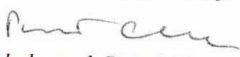
**dr hab. Paweł Bogdański prof. UM
dr Monika Szulińska**

Temat badań:











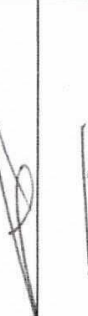




„Znaczenie omentyny w patogenezie dysfunkcji śródbrzońka naczyńowego u kobiet z otyłością brzuszną”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji


prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr 0001/116 z dnia 16.06.2016r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
6.	mgr Jolanta Lojko-Kolodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	

11 PIŚMIENICTWO

¹World Health Organization: The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact sheet EURO 2005; 13: 1-y4.

² Źródło z internetu http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/

³ NCD Risk Factor Collaboration, Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants, *Lancet* 2016; 387:1377-96

⁴ WHO. Obesity and overweight [internet]. [cited 2017 Januar]. Available from: <http://apps.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>

⁵⁵ Biela U, Pająk A K-HK. Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol.* 2005; (63):632-5

⁶ Podolec P, Kopeć G, Cieśliński A, Pająk A, Podolec P RA. Rozpowszechnienie nadwagi i otyłości w populacji dorosłych Polaków- wyniki badania POLSCREEN. Termedia.2006.

⁷ Termedia. Jaki jest stan zdrowia Polaków wg NATPOL 2011? [internet]. [cited 2017 January]. Available from: <http://www.twrmedia.pl/mz/Jaki-jest-stan-zdrowia-Polakow-wedlug-NATPOL-2011-4624.html>

⁸ WHO. WHO/Europe approaches to obesity [internet]. [cited 2017 Januar]. Available from <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity>

⁹ Bergman RN, Stefanowski D, Buchanan TA, Summer AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*(Silver Spring) 2011 May;19 (5):1083-9

¹⁰ Bucyk B, Tupikowska M, Bednarek-Tupikowska G. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała (MONW). *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2009; 5(4):226-232

¹¹ Despres J-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J.* 2006, 8:4-12

¹² Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB: Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality. Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation.* 2008;117:1658-1667

-
- ¹³ Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, Tykarski A, Dziwuta J, Zasady Postępowania w Nadciśnieniu Tętniczym-2011r. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2011; 15(2):56-82
- ¹⁴ Bednarek-Tupikowska G, Matczak- Giemza M, Kubicka E, Krzyżanowska-Świniarska B, Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2007; 3(3): 55-61
- ¹⁵ Buksińska-Lisik., Lisik W., Zaleska T. Otyłość – choroba interdyscyplinarna. *Przew Lek.* 2006; 1: 72-77
- ¹⁶ Szatkowska A, Bodalski J. Otyłość u dzieci i młodzieży. *Przew Lek.* 2003, 6, 9:54-58
- ¹⁷ Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev* 2007; 29:49-61
- ¹⁸ Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weinagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map:2005 update. *Obesity* 2006; 14(4):529-644
- ¹⁹ Frank LD, Andersen MA, Schmidt TL. Obesity relationships with community design, physical activity, and time spent in cars. *Am J Prev Med.*2004 Aug; 27(2):87-96
- ²⁰ Gerhardt AN, Bragg MA, Pearl RL, Schvey NA, Roberto CA, Brownell KD. Obesity and public policy. *Annu Rev Clin Psychol.*2012 Jan;8:405-30
- ²¹ Volkow ND, Wang G-J, Tomai D, Baler RD. Obesity and addiction:neurobiological overlaps. *Obes Rev.* 2013 Jan;14(1):2-18
- ²² Johnson PM, Kenn PJ. Dopamine D2 receptors in addiction like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci.*Nature Publishing Group;2010 Mar 28;13(5):635-41
- ²³ Beuchamp GK, Moran M. Dietary experience and sweet taste preference in human infants. *Appetite.*1982 Jun;3(2):139-52.
- ²⁴ Prezer-Pastor EM, Metcalf BS, Hosking J, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Assortative weight gain in mother-daughter and father-son pairs: an emerging source of childhood obesity. Longitudinal study of trios (Early Bird 43). *Int J Obes (Lond).* 2009 Jul;33(7):727-35
- ²⁵ Chandon P, Wansink B, Does food marketing need to make us fat? A review and solutions. *Nutr Rev.* 2012 Oct;70(10):571-93
- ²⁶ Hawkes C, Smith TG, Jewell J, Wardle J, Hammond R, Friel S et al. Obesity 2 Smart food policies for obesity prevention. *Lancet* 2015;6736(14):1-12
- ²⁷ Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet.*1997 Jul Feb;27(4):325-51

-
- ²⁸ Loktionov A. Common genepolymorphism and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *J Nutr Biochem* 2003 Aug;14(8):426-51
- ²⁹ Rankien T, Zuberi A, Changon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulus G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Apr;14(4):529-644.
- ³⁰ Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.*1950;41(12):317-8
- ³¹ Ellacott KLJ, Cone RD. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and Energy homeostasis: lessons from mouse models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*2006;361(1471):1265-74
- ³² Dubern B, Bibis S, Talbouli H, Le Beyec J, Tounian P, Lacorte J-M, et al. Homozygus Null Mutation of the Melanocortin-4 Receptor and Severe Early-Onset Obesity, *J Pediatr.*2007 Jun;150(6):613-7
- ³³ Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O’Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl Med.* 2003;348(12):1085-95
- ³⁴ Lubrano-Bertheriel C, Dubern B, Lacorte J-M, Picard F, Shapiro A, Zhang S, et al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1811-8
- ³⁵ Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002; 110(8):1093-103
- ³⁶ Heymsfield SB, Fong TM, Gantz I, Erond N. Fat and energy partitioning:longitudinal observations in leptin-treated adults homozygous for a Lep mutation. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Feb; 14(2):258-65
- ³⁷ Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC, et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphysim and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet.*2003 Nov 15;12(22):2923-9
- ³⁸ Sounders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity.*2007;15(9):2263-75
- ³⁹ Hollan AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J, Milton N, Hillhouse E. Measurement of excessive appetite and metabolic chnges in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.*1993 Sept;17(9):527-32

-
- ⁴⁰ Pontiero E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses*.2015p:3719-40
- ⁴¹ Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr*.2005 Dec;24(6suppl):537S-46S
- ⁴² Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender,age and season. *Anticancer Res*.2009 Sep;29(9):3713-20
- ⁴³ Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr*. 2003; 133(1):102-6
- ⁴⁴ Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. I eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays*.2014 Aug 8;36(10):940-9
- ⁴⁵ Pyndt Jørgensen B, Hansen JT, Krych L, Larsen C, Klein AB, Nielsen DS, et al. A possible link between food and mood: dietary impact on gut microbiota and behavior I BALB/c mice. *PLoS One*;2014;9(8):e103398
- ⁴⁶ Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger an appetite. *Ann Intern Med*.2004;141(11):846-50
- ⁴⁷ Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*.2004 Dec;1(3):e62
- ⁴⁸ Rasmussen KM, Yaktine AL., Guidelines I of M (US) and NRC (US) C to RIPW. *Weight Gain During Pregnancy*. [Internet] Washington, D.C.National Academies Press; 2009 [cited 2017 Jan 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>
- ⁴⁹ Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering risk of childhood obesity. *Lancet* (London, England). 2002 Jun 8; 359(9322):2003-4
- ⁵⁰ Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, et al. Clinical implication of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a steatment for professinals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Found. *Circulat*. 2004 Nov 2;110(18):2952-67
- ⁵¹ Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weighy gain as a risk for clinical diabetes meliitus in women. *Ann Inter Med*.1995 Apr1;122(7):481-6
- ⁵² Wassink AM, Van Der Graaf Y, Soedemah-Muthu SS, Spiering W, Visseren FL. Metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes in patients with manifest vascular disease. *Diabetes Vasc Dis Res*.2008;5(2):114-22

-
- ⁵³ Sedell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes- a worldwide epidemic. *Br J Nutr.*2000;83 Supl 1:S5-8
- ⁵⁴ Jeong SU, Lee SK. Obesity and gallbladder diseases. *Korean J Gastroenterol.*2012 Jan;59(1):27-34
- ⁵⁵ De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas.*20016 May;32(4):343-5
- ⁵⁶ Al Mofleh I-A. Severe acute pancreatitis: pathogenic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):675-84
- ⁵⁷ Gao W. Does the constellation of risk factprs with and wthout abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes (Lond).* 2008 May;32(5):757-62
- ⁵⁸ Obesity and Lung Disease:A Guide to Management [internet] Springer Science &Business Media; 2012 [cited 2017 January 30]. 250 p. Available from:
<https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=LvvU4fKarXQC&pgis=1>
- ⁵⁹ Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidemia in obesity-induced osteoarthritis. *Reumatology (Oxford).*2015 Apr;54(4):588-600
- ⁶⁰ Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidance, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y acad Sci.* 2012 Oct; 1271:37-43
- ⁶¹ Tilg H, Moshen AR. Mechanism behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):599-610
- ⁶² Celle EE, Rodriguez C, Walker-Thourmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Eng J Med.*2003; 348(17):1625-38
- ⁶³ Kolotkin RL, Meter K, Wiliams GR. Quolity of life and obesity. *Obes Rev.*2001 Nov;2(4):219-29
- ⁶⁴ Lupino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systemativc review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.*2010;67(3):220-9
- ⁶⁵ Gajewski P et al. Interna Szczeklika. *Med Prakt.* 2014; 160-164
- ⁶⁶ Ivan Damjanov, *Patofizjologia*, 2010, 99-127

-
- ⁶⁷ Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W. i wsp. One-year cardiovascular event rate in outpatiance with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206
- ⁶⁸ Aird W.C.: Endothelium as an Organ system. *Crit Care Med.*2004;32;271-279
- ⁶⁹ M.Zabel, *Histologia*. Edra Urb&Part. 2013, 39-146
- ⁷⁰ Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo j, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wizk TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM (1998) Endhothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 91:3527-3561
- ⁷¹ Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376
- ⁷² Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84:9265-9269
- ⁷³ Seesa WC, Harrison JK, Barber CM, Zeng D, Durieux ME, D'Angelo DD, Lynch KR, Peach MJ. Molecular cloning and axpression of a cDNA encoding endothelial cel nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1992;267:15274-15276
- ⁷⁴ Seesa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci.* 2004;117:2427-2429
- ⁷⁵ Kuchan MJ, Frangos JA. Role of calcium and calmodulin in flow induced nitric oxide production in endothelial cells. *Am J Physiol.* 1994;266:C628-C636
- ⁷⁶ Stamler JS, Simon DI, Osborn JA, Mullins ME, Jaraki O, Michel T, Singel DJ, Loscalzo J. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compunds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;889:444-448
- ⁷⁷ Pigazzi A, Heydrick S, Folli F, Benoit S, Michelson A, Loscalzo J. (1999) Nitric oxide inhibits trombin receptor-activating peptid-induced phosphoinositide 3-kinase in human platelets. *J Biol Chem* 274:14368-14375
- ⁷⁸ Katusic ZS, Santhanam AV, He T (2012) Vascular effect of prostacyklin: does activation of PPAR δ play a role? *Trends Pharmacol Sci*33:559-564
- ⁷⁹ Wnuczko K, Szczepański M (2007) Sródlonek – charakterystyka i funkcje. *Pol Merkur Lekarski* 23: 60-65
- ⁸⁰ Thing HJ, Murad JP, Espinosa EVP, Khasawneh FT (2012) Tromboxan A2 receptor: biology and function of a peculiar receptor that remains resistant for therapeutic targeting. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 17:248-259

-
- ⁸¹ Unger T (2002) The role of renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Amer J Cardiol* 89:3A-9A
- ⁸² Aird WC(2004) Natural anticoagulant inhibitors: activated Protein C, *Best Pract Res Clin Haematol* 17:161-182
- ⁸³ Wu KK, Thiagarajan P (1996) Role of endothelium in trombosis and hemostasis. *Annu Rev Med* 47:315-331
- ⁸⁴ Sadler JE(1998) Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 67: 395-424
- ⁸⁵ Dobrovolsky AB, Titaewa EV (2002) The fibrynolysis system : regulation of activity and physiologic functions of its main components. *Biochemistry Mosc* 67:99-108
- ⁸⁶ Vanhoutte P.M. Shimokawa H., Tang E.H., Felotou M.: Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196: 193-222
- ⁸⁷ Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord [Internet]*. 2003 Aug ;27(8):875–88.
- ⁸⁸ Siemińska L. Patofizjologia , rozmieszczenie , różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych Adipose tissue . Pathophysiology , distribution , sex differences and the role in inflammation and cancerogenesis. *Endokrynol Pol*. 2007;58(4):330–42.
- ⁸⁹ Fève B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. *Best Ptact Res Clin Endocrinolol Metaab*.2005;19(4):483-99
- ⁹⁰ M.Zabel, *Histologia*, 2013, 63-65
- ⁹¹ Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrom. *Endocr Rev*. 2000; 21(6) :697_738
- ⁹² Abatae N, Burns D, Peshock RM, Garg A Grundy SM 1994 Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. *J Lipid Res* 35: 1490-1496
- ⁹³ Märin P, Anderson B, Ottoson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, Holm G, Sjöström L, Björntorp P: The morfology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. 1992; *Metabolism* 41: 1242-1248
- ⁹⁴ Laakso M, Sarlund H, Mykkänen L: Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1990; 10: 223-231

-
- ⁹⁵ Bouchard C, Després JP, Mauriège PO: Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrinal Rev.* 1993 14:72-93
- ⁹⁶ Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F: Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computer tomography. *Am J Clin Nutr.* 1986 44:739-746
- ⁹⁷ Proença ARG, Sertié RAL, Oliveira AC, Campaña AB, Caminhotto RO, Chimin P, et al. New concepts in white adipose tissue physiology. *Brazilian J Med Biol Res=Rev Bras Pesqui médicas a biológicas/Soc Bras Biofisica.*2014;47(3):192-205
- ⁹⁸ fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology.*2004;145(5):2273-82
- ⁹⁹ Leal V, Mafra D. Adipokines in Obesity. *Clin Chem Acta.* 2013;419:87-94
- ¹⁰⁰ Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S.: Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal Paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun,* 1998; 251;759-762
- ¹⁰¹ Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M et al.: Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem,* 2001; 276: 23456-23463.
- ¹⁰² Lee JK, Schnee J, Pang E et al.: Human homolog of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology,* 2001; 11:65-73
- ¹⁰³ Suzuki YA, Shin K, Lonnerdal B: Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry,* 2001; 40: 15771-15779.
- ¹⁰⁴ Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H et al.: Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta,* 2005; 1732: 96-102
- ¹⁰⁵ Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al.: Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue; possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 2006; 290: 1253-1261
- ¹⁰⁶ Vionnet N, Hani El-H, Dupont S, et al.: Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet,* 2000; 67;1470-1480.

-
- ¹⁰⁷ Elbein SC, Hoffman MD, Teng K, Leppert MF, Hasstedt SJ. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Utah Caucasian. *Diabetes* 1999;48(5):1175-82
- ¹⁰⁸ Hanson RL, Ehm, MG Pettitt DJ, Prochazka M, Thompson DB, Timerlake D, et al. An autosomal genomic scan for loci linked to typ 2 diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am J Hum Genet.* 1998;63(4):1130-8
- ¹⁰⁹ Moreno-Navarrete J, Catalán V, Ortega F, et al.: Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr metab*, 2010; 7-27
- ¹¹⁰ Seremi A, Asghari M, Ghorbani A: Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in over-weight and obese men. *J Spots Sci*, 2010; 28(9): 993-998
- ¹¹¹ Pan HY, Guo L, Li Q: Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010; 88: 29-33
- ¹¹² Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290(6):1253-1261
- ¹¹³ Greulich S, Chen WJ, Maxhera B, et al. Cardioprotective Propertis of Omentine-1 in Type 2 Diabetes: Evidence from Clinical and In Vitro Studies. *PLoS One*, 2013; 8(3): e59697
- ¹¹⁴ ZhongX, Zhang HY, Tan H: Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin*, 2011;32(7): 873-878
- ¹¹⁵ Liu R, Wang X, Bu P: Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011; 93(1): 21-25
- ¹¹⁶ Yamawaki H: Vascular effects of novel adipokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull*, 2011; 34(3):307-310.
- ¹¹⁷ Zhong X, Li X, Liu F, et al.: Omentin inhibits TNF- α induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res CCommun*, 2012; 425(2):401-406.
- ¹¹⁸ Shibata R, Ouschi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, et al.: Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetolo Metab Synedr* 2012; 4;37
- ¹¹⁹ de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Ptay J, et al.: Omentin plasma levels and gene are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56: 1655-61
- ¹²⁰ Yool H.J., Hwang S.Y, Hong H.C. et al.: Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiov. Diabet.*, 2011:10, 103

-
- ¹²¹ Onur I, Oz F, Yidiliz S, Oflaz H, Sigirci S, Elitok A et al. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. *Angiology* 2014, vo.65(10) 896-900
- ¹²² Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J.Hypertens.* 2013 Jul; 31 (7):1281-357
- ¹²³ Operator's manual ShygoCor XCEL System 1. AtCor Medical PTY. 2012; 33-34
- ¹²⁴ Źródło z internetu http://www.ptkd.pl/Ocena_sztywnosci_naczyn/175/1/
- ¹²⁵ Mattace-Raso F.U.S, Hoffman A, Verwoert G.C. i wsp. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur. Heart J.* 2010; 31:2338-2350
- ¹²⁶ Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P I wsp. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.*2012; 30:445-448.
- ¹²⁷ The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European Heart Journal* (2010) 31, 2338–2350
- ¹²⁸ Seth S. Martin, Michael J. Blaha, Mohamed B. Elshazly, et al. Comparison of a Novel Method vs Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From the Standard Lipid Profile. *JAMA*, 2013; 310(19)2061-2068
- ¹²⁹ Catapano L, Graham I, De Backer G, et al. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku, *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234-1318
- ¹³⁰ Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, Cypryk K, et al. Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. *Diabetologia Praktyczna*, 2017; t.3 Supplement A: 5-92.
- ¹³¹ Pan H-Y, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010;88(1):29–33.
- ¹³² Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeve HS: Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. Ex vivo and in vivo regulation of Omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes.* 2008, 57: 801-808.

-
- ¹³³ De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655–61.
- ¹³⁴ Greulich S, Chen WJY, Maxhera B, Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Jonker JT, et al. Cardioprotective Properties of Omentin-1 in Type 2 Diabetes: Evidence from Clinical and In Vitro Studies. *PLoS One*. 2013;8(3).
- ¹³⁵ Gürsoy G, Kırnıp NG, Esbah O, Acar Y, Demirbas B, Akçayöz S, et al. The relationship between plasma omentin-1 levels and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetic women. *Clin Rev Opin*. 2010;2(4):49–54.
- ¹³⁶ Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeve HS: Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. Ex vivo and in vivo regulation of Omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*. 2008, 57: 801-808.
- ¹³⁷ Rahimlou M, Mirzaei K, Keshavarz SA, Hossein-nezhad A. Association of circulating adipokines with metabolic dyslipidemia in obese versus non-obese individuals. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. *Diabetes India*; 2015;4–9.
- ¹³⁸ Orlik B, Madej P, Owczarek A, Skąłba P, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M. Plasma omentin and adiponectin levels as markers of adipose tissue dysfunction in normal weight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]*. 2014;81(4):529–35.
- ¹³⁹ Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC. Implication of circulating omentin-1 level on the arterial stiffening in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*, 2013; 44(3): 680-687
- ¹⁴⁰ Omrun I, Fehretin o, Sezai Y, Huseyin O et al. Serum Omentin I Level Is associated With Coronary Artery Disease and Its Severity in Postmenopausal Women. *Angiology* 2014, 65(10):896-900
- ¹⁴¹ Pan H-Y, guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(1):29-33
- ¹⁴² Wurm S, Neumayer M, Weigert J, Schaffer A, Buechler C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol*.2007;6(1):7

-
- ¹⁴³ El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med.* 2011;28(10):1194-200
- ¹⁴⁴ Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):811-814
- ¹⁴⁵ Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin linking metabolic syndrome and cardiovascular disease [published online June 22]. *Curr Vasc Pharmacol* 2012
- ¹⁴⁶ Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC. Implication of circulating omentin-1 level on the arterial stiffening in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine,* 2013; 44(3): 680-687
- ¹⁴⁷ Yamawaki H, Kuromoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011, 408:339-43
- ¹⁴⁸ Gürsoy G, Kınap NG, Esbah O, Acar Y, Demirbas B, Akçayöz S, et al. The relationship between plasma omentin-1 levels and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetic women. *Clin Rev Opin.* 2010;2(4):49–54.
- ¹⁴⁹ Pan H-Y, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010;88(1):29–33.
- ¹⁵⁰ Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, Hare PO, Lehnert H, et al. Omentin-1 , a Novel Adipokine , Is Decreased in. 2008;57(April).
- ¹⁵¹ Wang C, Mao X, Wang L, Liu M, Wetzel MD, Guan K-L, et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* [Internet]. 2007 Mar 16 [cited 2016 Feb 29];282(11):7991–6.
- ¹⁵² Greulich S, Chen WJY, Maxhera B, Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Jonker JT, et al. Cardioprotective Properties of Omentin-1 in Type 2 Diabetes: Evidence from Clinical and In Vitro Studies. *PLoS One.* 2013;8(3).
- ¹⁵³ Pearson T., Mensah G., Alexander R., Anderson J., Cannon R., Criqui M., et al. : Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003, 107 (3) 499-511