

Anna PENGAL-IRLIK

Powiązania pomiędzy zespołem metabolicznym a stanem zapalnym

The relationship between metabolic syndrome and inflammation

Katedra Biochemii Klinicznej UJ CM
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Bogdan Solnica

Dodatkowe słowa kluczowe:

zespół metaboliczny
otyłość
cukrzyca
stan zapalny

Additional key words:

metabolic syndrome
obesity
diabetes
inflammation

Zespół metaboliczny (ZM) to wspólne występowanie następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: otyłości centralnej, podwyższonego ciśnienia krwi, wysokiego stężenia triglicerydów w osoczu i niskiego stężenia w osoczu cholesterolu frakcji HDL oraz zwiększonej glikemii. ZM nie jest jednostką chorobową lecz określa stan znacznie podwyższonego ryzyka rozwoju miażdżycy oraz cukrzycy typu 2. Jako główną przyczynę rozwoju ZM uważa się otyłość centralną. U osób otyłych w białej tkance tłuszczowej toczy się przewlekły, umiarkowany stan zapalny oraz jest produkowany szereg substancji (TNF- α , IL-6, rezystyna) obniżających wrażliwość na insulinę i mogących prowadzić do insulinooporności i w następstwie do rozwoju cukrzycy.

Definicja, kryteria rozpoznawania i epidemiologia zespołu metabolicznego

Zespół metaboliczny (ZM) jest połączeniem kilku patogenetycznie powiązanych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i miażdżycy oraz ich powikłań sercowo-naczyniowych. Na ZM składa się otyłość trzewna, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej [1]. Należy podkreślić, że ZM nie jest wyodrębnioną jednostką chorobową, natomiast jego składowe znajdują się w klasyfikacjach chorób i przyczyn zgonów. Zespół metaboliczny jest zbiorem najważniejszych czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe: otyłości, dyslipidemii aterogennej, hiperglikemii i podwyższonego ciśnienia tętniczego [1,2]. Ponadto jego składowe powodują zagrożenie zdrowia i życia z innych przyczyn takich jak udar mózgu, zespół stopy cukrzycowej, niealkoholowe stłuszczenie wątroby i innych [4]. Dodatkowymi objawami zespołu metabolicznego wykraczającymi poza obowiązujące i powstałe dotychczas definicje i kryteria rozpoznania mogą być również osteoporoza, zespół bezdechu nocnego, depresja, androgenizacja u kobiet, hiperurykemia, hiperleptynemia i hiperhomocysteinemia, zmniejszone wydzielanie adiponektyny oraz nasilone wytwarzanie reaktywnych form tlenu [5].

Jako pierwszy na współistnienie cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego

Metabolic syndrome (MS) is a clustering of the following cardiovascular risk factors: abdominal (central) obesity, elevated blood pressure, high serum triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol, and increased glycemia. MS is not a disease itself but describes the state of highly elevated risk for atherosclerosis development and type 2 diabetes. Central obesity is considered an underlying cause of MS. In obesity white adipose tissue is involved in a low-grade, chronic inflammation and is a source of many compounds (TNF- α , IL-6, resistin) that alter insulin sensitivity and therefore may lead to insulin resistance and subsequently diabetes.

i kamicy żółciowej zwrócił uwagę w 1955 r. Jakub Węgieńko, słynny polski diabetolog. W 1988 r. Raven nazwał zespołem X współistnienie dyslipidemii, hiperglikemii, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca przyjmując, że zaburzenia te mogą występować również u osób nieotyłych. Rok później Kaplan zaproponował pojęcie „śmiertelnego kwartetu” (deadly quartet) dla otyłości trzewnej, dyslipidemii, zaburzeń tolerancji glukozy i nadciśnienia tętniczego. Dla tych zaburzeń, oprócz ZM, proponowane nazwy: „zespół polimetaboliczny” i „zespół insulinooporności”. Kryteria rozpoznania ZM wprowadzone w latach 90. były wielokrotnie zmieniane. Zgodnie ze starszymi definicjami ZM tworzy współwystępowanie czterech czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: insulinooporności i otyłość brzusznej, nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii oraz hipertriglicerydemii z jednoczesnym obniżeniem cholesterolu HDL i podwyższeniem cholesterolu nie-HDL. Z czasem do tej definicji dodawano inne zaburzenia, jak stan pozakrzepowy, zwiększoną albuminurię, stres oksydacyjny, odczyn zapalny oraz zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej [6]. Kryteria rozpoznania ZM obejmują jednak cztery podstawowe jego składowe, najbardziej aktualne zostały zaproponowane w 2009 r. jako wspólne stanowisko International Diabetes Federation (IDF), National Heart, Lung and Blood

Autorka nie deklaruje konfliktu interesów

Otrzymano: 08.09.2017

Zaakceptowano: 17.05.2018

Adres do korespondencji:

Anna Pengal-Irlik
Katedra Biochemii Klinicznej UJ CM
ul. Kopernika 15A, 31-501 Kraków
tel. 12 421 40 06
e-mail: annapengalirlik@gmail.com

Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Heart Federation (WHF), International Atherosclerosis Society (IAS) oraz International Association for the Study of Obesity (IASO) (Tab. I).

Wszystkie 3 grupy kryteriów rozpoznawania ZM [wprowadzone przez NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program's: Third Adult Treatment Panel III) w 2001 r., IDF w 2005 r. oraz IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS i IASO w 2009 r.] cechuje duże podobieństwo:

- zwiększony obwód w talii – przy czym IDF wprowadza odrębne wartości odcięcia dla różnych grup etnicznych,
- zgodne kryterium ciśnienia tętniczego $\geq 130/85$ mmHg,
- stężenie trójglicerydów w osoczu ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l),
- wspólne kryterium obniżonego cholesterolu HDL: u mężczyzn < 40 mg/dl (0,9 mmol/l), u kobiet < 50 mg/dl (1,3 mmol/l).

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w myśl ostatniego raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zespół metaboliczny nie powinien stanowić rozpoznania klinicznego, a raczej powinno się go rozpatrywać jako „stan przedchorobowy” co oznacza, że z grupy pacjentów z ZM konieczne byłoby wykluczenie osób z rozpoznaną cukrzycą albo chorobą niedokrwieną serca [7]. Kryteria zaproponowane przez IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS i IASO uwzględniają w ZM rozpoznane i leczone nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2. Niektórzy eksperci są przeciwni rozpoznawaniu ZM niezależnie od rozpoznania i leczenia składających się na niego zaburzeń, zwracając uwagę, że obejmuje on zarówno chorych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym, jak i osoby tymi schorzeniami zagrożone. Ponadto kryteria ZM pozwalają na jedynie częściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, nie uwzględniając innych jego czynników, jak palenie tytoniu, spoczynkowy tryb życia czy zwiększone stężenie cholesterolu LDL. Z drugiej strony uważa się, że rozpoznawanie ZM ułatwia skuteczne leczenie jego składowych i zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego [1].

Warto tu przypomnieć, że choroby układu sercowo-naczyniowego ciągle są przyczyną prawie 50% wszystkich zgonów w populacji krajów wysoko rozwiniętych. Jedną z najważniejszych składowych zespołu metabolicznego, tj. cukrzyca typu 2, jest obecnie nazywana epidemią XXI wie-

ku. Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia w 2014 r. chorowało na cukrzycę 420 milionów ludzi, a do 2030 roku liczba ta może się podwoić. Co ważne, śmiertelność spowodowana chorobami będącymi powikłaniami cukrzycy typu 2 sięga już 5% wszystkich przyczyn zgonów na świecie [8].

ZM i powiązana z nim otyłość stanowią problem o charakterze ogólnoświatowym. Częstość występowania zespołu metabolicznego w ostatnich latach systematycznie wzrasta. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w populacji Amerykanów zespół metaboliczny występuje średnio u co czwartego mieszkańca Stanów Zjednoczonych – dotyka 24,3% mężczyzn i 22,9% kobiet. Zgodnie z analizą przeprowadzoną w ośmiu krajach europejskich opisywany zespół występuje u 41% mężczyzn i 24,3% kobiet powyżej 50 roku życia. W naszym kraju ZM występuje u 20,3% populacji w wieku od 18 do 94 lat (w tym 18% mężczyzn i 22% kobiet) [9]. Częstość występowania ZM wzrasta z wiekiem i to w sposób dość gwałtowny – zgodnie z szacunkami ma go około 50% osób powyżej 60 roku życia i około 10% powyżej 40 roku życia [10].

Uważa się, że za rozwój ZM odpowiadają zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Do czynników środowiskowych zalicza się przede wszystkim zmiany nawyków żywieniowych z przekraczaniem zapotrzebowania energetycznego oraz małą aktywność fizyczną, ponadto środowisko wewnątrzmaciczne, niską urodzeniową masę ciała, nadwagę w okresie wczesnego dzieciństwa i dojrzewania. W wyniku wielu przeprowadzonych badań udało się potwierdzić związek urodzeniowej masy ciała i różnych elementów ZM, jednakże dotychczas nie udało się w pełni wyjaśnić tych powiązań. Znane jest podłożę genetyczne składowych ZM: cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej i otyłości [24]. Predyspozycja do rozwoju tych chorób ma charakter wielogenowy, np. podejrzewa się, że na patogenezę otyłości wpływa ok. 600 genów [11].

Proces zapalny

Prawidłowo funkcjonujący i zdrowy organizm dysponuje mechanizmami, których zadaniem jest utrzymanie homeostazy oraz przystosowywanie do czynników środowiskowych. Ponadto mechanizmy te wykazują zdolność do neutralizowania czynników uszkadzających tkanki i narzą-

dy. Reakcja organizmu na takie czynniki przejawia się procesem zapalnym – swoistą, ukierunkowaną odpowiedzią hematologiczną i immunologiczną organizmu na poziomie lokalnym albo ogólnoustrojowym. Przeważnie stanowi ona lokalną odpowiedź tkanek albo narządów na czynniki uszkadzające.

Rodzaje oraz zakresy reakcji zapalnych są determinowane przez charakter czynnika uszkadzającego oraz odporność tkankową i narządową. Ponadto zależą one także od siły działania tego czynnika i czasu jego oddziaływania (odczyn przewlekły lub ostry) [12]. Poszczególne typy odpowiedzi organizmu w stanie zapalnym przedstawiono na rycinie 1.

Czynniki, które wywołują zapalenie mogą być zewnątrzpochodne albo wewnątrzpochodne. Z uwagi na typ energii indukującej stan zapalny struktur tkankowych wyróżniane są czynniki o charakterze [7].

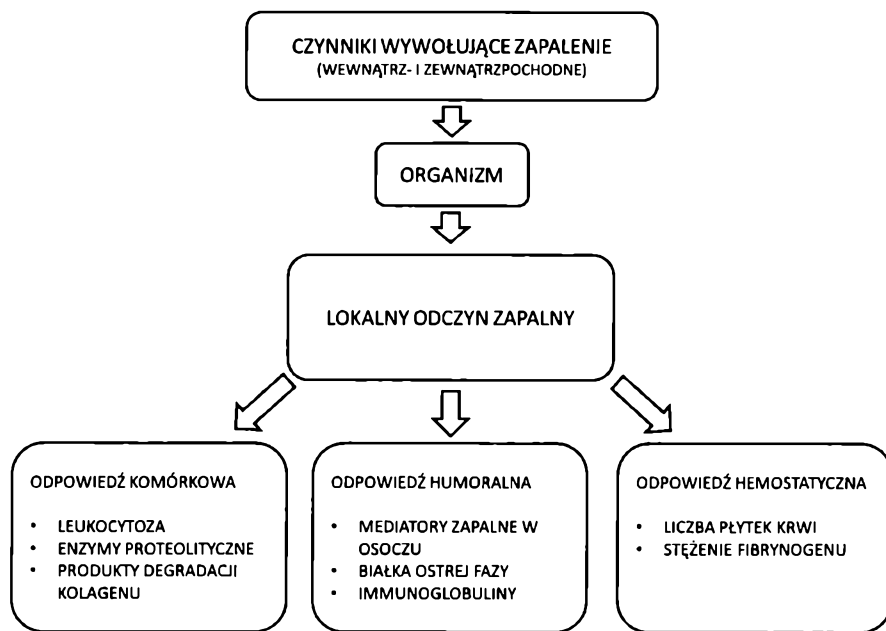
- fizycznym (mechaniczne, fale ultradźwiękowe, promieniowanie jonizujące, pole magnetyczne),
- chemicznym (na przykład zasady, kwasy, terpentyna lub karagenina),
- biologicznym (wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki, endotoksyny, egzotoksyny).

Powyższe czynniki działają przeważnie dość długo na tkanki, przez co zaburzają ich lokalną homeostazę. Odpowiedzią organizmu jest reakcja obronna, której zasadniczym celem jest zneutralizowanie czynnika uszkadzającego, a także pobudzenie tych procesów, które pozwalają na przywrócenie stanu prawidłowego. Umiarkowany odczyn zapalny ma korzystny wpływ na organizm, ponieważ prowadzi do zahamowania krwawienia, jakie powstało wskutek urazu, wydalania endotoksyn i egzotoksyn wraz z wysiękiem, usuwania produktów martwiczych, a także tworzenia linii demarkacyjnej, ograniczającej ognisko zapalne. W umiarkowanym stanie zapalnych ma miejsce przewaga procesów przywracających homeostazę nad procesami destrukcyjnymi [7].

W odczynie zapalnym ludzki organizm reaguje wieloma ogólnymi objawami. Zalicza się do nich wzrost temperatury ciała wywołany działaniem zewnętrznymi i wewnętrznymi pirogenów, takich jak IL-6, PGE₂, TNF α , wzrost liczby leukocytów we krwi obwodowej w późniejszej fazie zapalenia wskutek działania interleukin,

Tabela I
Kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego.
Diagnostic criteria for metabolic syndrome.

NCEP: ATP III (2001)	IDF – 2005 r.	IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS i IASO (2009)
<p>minimum 3 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obwód talii mężczyźni > 102 cm, kobiety > 88 cm, • glukoza na czczo ≥ 110 mg%, • ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg, • stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl albo HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet 	<p>obwód talii Europejczyków mężczyźni ≥ 94 cm, kobiety ≥ 80 cm oraz mini. 2 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glukoza na czczo ≥ 10 mg% albo leczenie hipoglikemizujące • ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg albo leczenie hipotensyjne • stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl albo HDL < 40 mg/dl dla mężczyzn i < 50 mg/dl dla kobiet lub leczenie 	<p>minimum 3 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obwód talii mężczyźni ≥ 90 cm, kobiety ≥ 80 cm • glukoza na czczo ≥ 100 mg/dL • ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg • stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dL • HDL < 40 mg/dL u mężczyzn, u kobiet < 50 mg/dL



Ryc. 1

Typy odpowiedzi w stanie zapalnym.

Types of responses in an inflammation.

(na podstawie <http://www.phmd.pl/images/ryciny/20100113115446.jpg>)

zmniejszenie masy ciała (ujemny bilans azotowy, przewaga procesów katabolicznych, objawy anoreksji) oraz miejscowe i ogólne zaburzenia przemiany lipidowej. Dodatkowo do systemowej reakcji na stan zapalny zalicza się wzrost szybkości opadania erytrocytów (OB), wydzielania białka C-reaktywnego (CRP) oraz sekrecji ACTH i kortykosteroidów, spadek stężenia cynku i żelaza w surowicy krwi, ujemny bilans azotowy oraz uruchomienie kaskady aktywacji dopełniacza [13].

Wskaźniki stanu zapalnego klasyfikuje się w kilka grup – chemokin, leukocytów, cytokin, białek ostrej fazy oraz cząstek adhezyjnych. Na poziomie tkankowym zasadniczym zjawiskiem charakteryzującym proces zapalny jest migracja komórek układu odpornościowego do uszkodzonych tkanek w odpowiedzi na chemotaktyczne bodźce. Jednym z lepszych markerów stanu zapalnego jest białko C-reaktywne (CRP) wytwarzane pod wpływem nieswoistej zapalnej stymulacji w hepatocytach. Stymulatorem wytwarzania CRP w wątrobie są cytokiny: interleukina-6 (IL-6), IL-1 oraz czynnik martwicy nowotworów TNF α . CRP jest nie tylko markerem („Innocent bystander”), lecz uczestniczy zarówno w odpowiedzi organizmu na bodźce zapalne jak i hamuje aktywność syntazy tlenku azotu (eNOS). Ponadto, posiada ono właściwości prokoagulacyjne oraz, podobnie jak w przypadku czynników infekcyjnych, wykazuje zdolność do wiązania się z cząsteczkami LDL – w ten sposób ułatwia ich wychwytywanie przez makrofagi [14].

Jednym z biomarkerów oraz cząsteczką regulującą proces zapalny jest mikro-RNA (miRNA). Wraz z małymi interferencyjnymi RNA miRNA należą do grupy niekodujących, małych i endogennych cząsteczek RNA regulujących posttranskrypcyjnie ekspresję genów. Sekwencje DNA, które kodują miRNA znajdują się przeważnie w niekodujących fragmentach genomu

wego DNA, intronach i eksonach genów – w wysokim stopniu są one konserwatywne. Do dnia dzisiejszego rozpoznano ponad 1400 sekwencji miRNA w genomie ludzkim [15].

Regulacyjna rola miRNA w procesie zapalnym polegająca na modelowaniu sygnału zapalenia odbywa się poprzez regulację poziomu ekspresji cytokin pro- i przeciwzapalnych. Przyłączenie się miR-16 do mRNA dla TNF α oraz mRNA dla cyklooksygenazy-2 (COX-2) prowadzi do degradacji tych RNA. miR-199a oraz miR-210 stabilizują czynnik indukowany hipoksją 1 α (HIF-1 α), natomiast miR-155 hamuje jego powstawanie. Prozapalne właściwości z kolei są przypisywane miR-146 i miR-155, które powstają wskutek aktywacji szlaku sygnałowego receptora toll-podobnego 4 (TLR4). Inną ważną rolę jest regulacja ilości białek adhezyjnych, jakie ulegają ekspresji na komórkach śródbłonna i leukocytach. Białka te pozwalają na migrację komórek do miejsc dotkniętych stanem zapalnym. miR-126 bierze udział w regulacji poziomu cząsteczki adhezyjnej VCAM-1 na komórkach śródbłonna. miR-31 oraz miR-17-3b wpływają na poziom ICAM-1 oraz selektyny. Ponadto, ekspresja ICAM-1 może być regulowana przez miR-221 [10].

Dynamika procesu zapalnego, który przebiega w sposób fazowy znacząco wpływa na zachowanie się wskaźników diagnostycznych. Przede wszystkim zmienia się ich stężenie oraz kierunek reakcji. Przykładem są białka ostrej fazy, których stężenie wzrasta (białka dodatnie) albo zmniejsza się (białka ujemne). Istotny udział komórkowej odpowiedzi nieswoistej w odczynie zapalnym polega na wywołaniu stresu oksydacyjnego oraz wydzielaniu enzymów proteolitycznych, które biorą udział w eliminacji obcych antygenów. Bardzo ważne w opisanym zjawisku jest ograniczenie rozprzestrzeniania procesów destrukcyjnych. W sytuacji gdy mechani-

zmy ograniczające proces zapalny nie są efektywne, rozwija się uogólniona reakcja zapalna (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) [7]. Do tego typu reakcji organizmu może dojść po ekspozycji na takie czynniki jak [16]:

- bakteriami,
- ciężkie zakażenie układu oddechowego,
- niewydolność narządów,
- incydenty sercowo-naczyniowe,
- urazy, oparzenia,
- obecność ciała obcego w organizmie,
- niedożywienie.

Zakończeniem procesu zapalnego w sensie pozytywnym jest ograniczenie (poprzez zrównoważenie) procesów lokalnej degradacji oraz syntezy kolagenu w ognisku zapalnym.

Organizm człowieka dysponuje wieloma mechanizmami obronnymi, które umożliwiają skuteczną ochronę przed patologicznymi procesami zachodzącymi w jego obrębie np. stanami zapalnymi. Do grona czynników to umożliwiających zalicza się m. in. obronę antyoksydacyjną. Dotychczas za najskuteczniejsze egzogenne antyoksydanty w zwalczaniu stanu zapalnego uważano witaminy C i E. Wielokierunkowe działanie kwasu askorbinowego oraz tokoferolu spowodowało, że witaminy C i E stały się jednymi z najbardziej popularnych i szeroko stosowanych leków. Badania nad skutecznością tych witamin w zwalczaniu stanu zapalnego przyniosły sprzeczne wyniki. Przeprowadzono 32 profilaktyczne projekty badawcze, których wyniki jasno wskazują, że suplementacja witaminowa przez okres 3-6 tygodni nie ograniczała występowania stanu zapalnego. Natomiast lecznicze dawki witamin nie wpływały ani na czas trwania stanu zapalnego ani na złagodzenie przebiegu choroby. W piśmiennictwie światowym istnieją także doniesienia na temat niekorzystnego wpływu na ludzki organizm dużych dawek witaminy C oraz E. Bardzo wysokie dawki tych witamin zamiast efektu terapeutycznego mogą przyczynić się do powstawania kamieni nerkowych oraz uciążliwych zaburzeń ze strony układu pokarmowego. Witaminy są lekami dostępnymi bez recepty, stąd istnieje duże niebezpieczeństwo nieświadomego przyjęcia nadmiernej dawki. Ponadto pacjenci bardzo często stosują kilka suplementów równocześnie, przez co może dojść do przyjmowania tej samej substancji czynnej w kilku różnych preparatach. Szczególny niepokój mogą budzić doniesienia o prooksydacyjnych właściwościach dużych dawek witaminy C i E ujawniających się w przypadku obecności dużych stężeń metali ciężkich.

Zespół metaboliczny a proces zapalny

Proces zapalny jest ważnym elementem patogenezы ZM. Za punkt wyjścia patogenezы tego zespołu przyjmuje się otyłość trzewną (centralną), czyli nagromadzenie tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej. Cechujące się dużą aktywnością adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej wydzielają adipokiny (które poza

działaniem auto- i parakrynnym regulują procesy metaboliczne i reakcję zapalną) oraz cytokiny prozapalne. Drugim źródłem cytokin odpowiadających za rozwój oraz podtrzymanie stanu zapalnego są makrofagi migrujące do tkanki tłuszczowej w celu usuwania obumarłych wskutek przerostu adipocytów. Obumarłe komórki otaczane są przez makrofagi, które usuwając pozostałości adipocytów jednocześnie wydzielają duże ilości cytokin [17].

W ZM obserwowana jest nasiloną syntezą TNF α , który oprócz działania prozapalnego przyczynia się do powstawania insulinooporności – kluczowego mechanizmu patogenezy zespołu. Blokując proces fosforylacji kinazy tyrozynowej podjednostki β receptora insuliny TNF- α prowadzi do rozwoju insulinooporności receptorowej w tkance mięśniowej, tłuszczowej i wątrobie. Wskutek tego, po przyłączeniu insuliny do receptora dochodzi do zaburzenia transportu glukozy do wnętrza komórki przez transporter GLUT 4. Dodatkowo TNF α wpływa w sposób hamujący na receptory transkrypcyjne PPAR- γ w adipocytach, co z kolei prowadzi do spadku syntezy triglicerydów oraz wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [12].

Nasilona ekspresja interleukiny-6 ma liczne implikacje w patogenezie otyłości oraz jej powikłań. IL-6 poprzez stymulację syntezy białek ostrej fazy przez hepatocyty wpływa na funkcjonowanie śródbłonka naczyniowego. Wskutek tego dochodzi do powstania oraz progresji zmian miażdżycowych – przeważnie poprzez mechanizm wzrostu adhezji monocytów do komórek śródbłonka. Czynnikiem zapoczątkującym procesy aterosklerozy jest uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, które inicjowane jest przez gromadzenie się zmodyfikowanych lipoprotein frakcji LDL w warstwie podśródbłonkowej, co aktywuje proces zapalny, charakteryzujący się wzmożoną adhezją komórek układu immunologicznego (monocyty, limfocyty T) oraz płytek krwi do śródbłonka [18]. Tworzenie zmiany miażdżycowej jest wieloetapowe i obejmuje procesy adhezji i migracji monocytów oraz limfocytów T do ściany naczyń, tworzenie pasm tłuszczowych, tworzenie blaszki włóknistej, powikłania niestabilnej blaszki miażdżycowej [19]. Monocyty, które przedostały się do ściany naczynia migrują w głąb ściany tętnicy i ulegają przekształceniu w makrofagi. Następnie makrofagi fagocytują LDL, które pod wpływem reaktywnych form tlenu zostały utlenione w obrębie ściany naczyniowej. Fagocytoza utlenionych LDL (oxLDL) jest zależna od receptora zmiatającego znajdującego się na powierzchni makrofagów, rozpoznającego i wychytującego jedynie cząsteczki LDL zmodyfikowane oksydacyjnie. W wyniku fagocytozy LDL dochodzi do wzrostu zawartości estrów cholesterolu w cytoplazmie makrofagów, które przekształcają się w komórki piankowate. Pobudzone fagocytozą makrofagi syntetyzują cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-1) wpływające na czynność śródbłonka naczyniowego, proliferację komórek mięśni gładkich, rozpad kolagenu i zakrzepicę [20,21]. W wielu badaniach

wykazana została dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem IL-6 a najpowszechniejszymi czynnikami rozwoju miażdżycy. IL-6 poprzez zmniejszanie ekspresji receptora insulinoowego i hamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej prowadzi do nasilenia insulinooporności. To z kolei prowadzi do gromadzenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych oraz do pobudzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, czego następstwem jest wzrost stężenia kortyzolu i zwiększanie otyłości brzusznej [22].

W procesach zapalnych wiążących się z ZM oraz otyłością bierze również udział transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) nasilający proliferację komórek tłuszczowych oraz stymulujący uwalnianie innych cytokin prozapalnych [12].

Tkanka tłuszczowa syntetyzuje kilka rodzajów białek (adipokiny), wśród których należy wymienić leptynę, adiponektynę, rezystynę i wisfatynę. Wisfatyna bezpośrednio oddziałuje na receptor insulinoowy oraz wykazuje działanie insulinoopornościowe. Syntetyzowana w dość dużej ilości w przebiegu otyłości przez trzewną tkankę tłuszczową stanowi kolejny przykład adipokiny o działaniu immunologicznym i metabolicznym wykazującej aktywność na skrzyżowaniu szlaków metabolizmu energetycznego procesów zapalnych. Jej stężenie w surowicy jest niższe niż insuliny i nie ulega zmianom w zależności od przyjmowania posiłków. Przypuszcza się, że uwalniana jest raczej z komórek tłuszczowych w czasie ich lizy niż poprzez wydzielanie [23]. U osób otyłych obserwowalny jest także wzrost stężenia leptyny – jednak jej udział w powstawaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego jest w dalszym ciągu badany. Co do zasady, leptyna wpływa na komórki układu immunologicznego – aktywuje monocyty i makrofagi, indukując proces fagocytozy i pobudzając ekspresję cytokin (zwłaszcza TNF α , IL-6 i IL-12). Ponadto hamuje proliferację limfocytów pamięci immunologicznej [24].

Inną ważną rolę w rozwoju stanu zapalnego odgrywa rezystyna. Ta odkryta w 2001 r. adipokina odpowiada między innymi za utrzymanie hemostazy węglowodanowej zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych. Rezystyna zwiększa insulinooporność tkanek obwodowych. Wydzielana jest ona w odpowiedzi na stan przewlekłego zapalenia o nasileniu umiarkowanym. Związek rezystyny z markerami stanu zapalnego został potwierdzony w wielu badaniach klinicznych – na przykład u chorych z miażdżycą naczyń wieńcowych stwierdzono proporcjonalną zależność pomiędzy rezystyną a receptorem 2 TNF- α , IL-6 oraz fosfolipazą A2 [25].

W przebiegu ZM dochodzi również do wzrostu stężenia cząsteczek przylegania ICAM-1 i VCAM-1, które pozwalają na interakcję monocytów ze śródbłonkiem – jest to uważane za ważny czynnik prowadzący do powstawania blaszki miażdżycowej [14].

W regulacji stanu zapalnego bierze udział CRP należące do białek ostrej fazy. Białko to wytwarzane jest przez hepatocyty pod wpływem cytokin prozapalnych oraz

w komórkach śródbłonka naczyniowego zmienionych w przebiegu miażdżycy naczyń krwionośnych. Razem ze składnikami dopełniacza wydzielane jest też ono przez zgromadzone tam makrofagi. Zasadniczą rolą CRP w powstawaniu oraz utrzymywaniu reakcji zapalnej jest aktywowanie układu dopełniacza, pobudzanie makrofagów do syntezy czynnika tkankowego, a także ułatwianie fagocytozy i hamowanie agregacji płytek. U pacjentów z ZM stężenie CRP w osoczu jest umiarkowanie podwyższone, co jest wykrywane przy pomocy metod oznaczania o wysokiej czułości (hsCRP) oraz koreluje ze stopniem otyłości, wartościami ciśnienia tętniczego, insulinoopornością i stężeniem glukozy na czczo. Wzrost stężenia CRP obserwowalny jest także w przebiegu cukrzycy typu 2, dlatego też przypuszcza się, że to właśnie stan zapalny może być tym ogniwem, jakie łączy otyłość i insulinooporność z cukrzycą i miażdżycą. Ponadto białko to bezpośrednio uczestniczy w powstawaniu zmian miażdżycowych poprzez nasilenie ekspresji cząsteczek adhezji komórkowej w śródbłonku. CRP zwiększa również aktywność prozapalną PAI-1, który przyczynia się do rozwoju miażdżycy i stanu prozakrzepowego. Udowodniono również, że wysokie stężenie CRP przyczynia się do rozwoju zaburzeń filtracji kłębuszkowej oraz wykazano związek pomiędzy jego stężeniem a poziomem albuminurii. Oznaczenie stężenia CRP, nieswoistego czułego markera „podprogowego” stanu zapalnego w otyłości i ZM bezpośrednio uczestniczącego w procesie aterosklerozy, może być przydatne w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z wynikami ostatnich badań otyłość centralna poprzedza rozwój insulinooporności a także innych elementów ZM. W dalszej kolejności prowadzi do jego powikłań, czyli przede wszystkim cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych. Uważa się, że podłożem wszystkich zmian jakie zalicza się do ZM jest trzewna tkanka tłuszczowa oraz jej prozapalna aktywność. Indukcja stanu insulinooporności wiąże się z dwoma zasadniczymi czynnikami [26]:

- zwiększonym uwalnianiem (wskutek intensywnego procesu lipolizy) wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) i ich wychwytem przez komórki (przede wszystkim hepatocyty oraz miocyty),
- zdolnością adipocytów do produkowania specyficznych białek (adipokiny) i czynników prozapalnych.

Wprawdzie postulowany jest też wpływ podskórnej tkanki tłuszczowej nagromadzonej w górnej części ciała na rozwój insulinooporności, to jednak podkreślane jest coraz częściej, że nadmiar tłuszczu trzewnego jest w o wiele większym stopniu związany z insulinoopornością niż inne rodzaje tkanki tłuszczowej.

Istnienie silnego związku pomiędzy otyłością brzuszną a insulinoopornością nie oznacza jednak, że do insulinooporności nie może dojść również u tych pacjentów, których masa ciała jest prawidłowa. Jednakże zaobserwowano, że wtedy do insulinooporności dochodzi u tych pacjen-

tów, w których przeważa nagromadzenie tkanki tłuszczowej w górnej części ciała – a jej ilość ściśle wiąże się z insulinopornością [27].

W celu zminimalizowania stanu zapalnego i ryzyka powikłań u pacjentów z ZM konieczne staje się podjęcie skutecznego leczenia. Oczekiwane efekty przynosi stosowanie terapii skojarzonej, które polega na równoczesnej modyfikacji stylu życia (aktywność fizyczna i zmiana diety) i stosowaniu farmakoterapii. Wysiętek fizyczny oraz redukcja masy ciała są najbezpieczniejszym i najbardziej efektywnym sposobem zmniejszania insulinoporności. Na skutek obniżenia masy ciała dochodzi także do pozytywnej modyfikacji pozostałych zaburzeń metabolicznych towarzyszących insulinoporności tj. obniżenie glikemii, ciśnienia tętniczego krwi oraz stężenia lipidów. Lekami, które stosuje się w terapii hipolipemizującej są przede wszystkim statyny. Mechanizm ich działania polega głównie na hamowaniu aktywności enzymatycznej reduktazy HMG-CoA działającej na szlaku biosyntezy cholesterolu. Oddziaływanie tej grupy leków na lipidy i lipoproteiny osocza wynika z ich zdolności zarówno do zmniejszania stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości (very low-density lipoproteins - VLDL) i LDL w osoczu, jak i na hamowaniu biosyntezy lipoprotein zawierających apolipoproteinę B w wątrobie. W wyniku tego statyny są niezmiernie efektywne w zmniejszaniu stężenia cholesterolu LDL i innych jego frakcji np. małych gęstych LDL [28]. Oprócz redukcji stężenia cholesterolu LDL statyny wykazują wiele działań o istotnym znaczeniu klinicznym. Jednym z nich jest znacząca poprawa działania śródbłonki naczyniowego. Statyny odpowiadają za zwiększanie biosyntezy NO w naczyniach i osłabiają działanie czynników zwężających naczynia (endotelina 1 i angiotensyna II). Przyczyniają się także do stabilizacji blaszki miażdżycowej, co przejawia się obniżeniem stężenia metaloproteinaz, utlenionych cząsteczek cholesterolu LDL (oxLDL), zmniejszeniem ilości lipidów i makrofagów oraz zwiększeniem zawartości kolagenu w obrębie blaszki miażdżycowej. Ponadto statyny wykazują właściwości przeciwzapalne, przez co wpływają na wiele procesów związanych z rozwojem stanu zapalnego, m.in. hamują ekspresję cytokin i cząsteczek adhezyjnych, obniżają stężenie białka C-reaktywnego. Wśród

innych ważnych aktywności statyn wymienia się hamowanie powstawania zakrzepów. Na skutek działania statyn obniża się ekspresja czynnika tkankowego, inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1), zmniejsza się również agregacja płytek krwi. Skutkiem wielokierunkowego działania statyn jest spowalnianie procesu miażdżycowego i zapobieganie jego powikłaniom [29,30].

Piśmiennictwo

1. **Olszanecka-Glinianowicz M: Zespół metaboliczny.** W: Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków. 2016: 2625-2626.
2. **Wyżykowski B:** Zespół metaboliczny – rozpoznawanie i leczenie. α – Medica Press, Bielsko-Biala. 2006: 16-72.
3. **Wyżykowski B:** Zespół metaboliczny w praktyce klinicznej. Via Medica, Gdańsk. 2010: 114-242.
4. **Pupek-Musiałik D:** Diagnostyka i leczenie zespołu metabolicznego w świetle aktualnych wytycznych. Przew Lek. 2009; 12: 27-33.
5. **Wożakowska-Kapłon B:** Zespół metaboliczny - epidemia naszych czasów, nowa definicja, cele działań prewencyjnych i leczniczych. Przew Lek. 2005; 8: 32-38.
6. **Cywińska-Bernas A:** Zespół metaboliczny. W: Bąk-Romaniszyn L. (red.): Choroby społeczne i cywilizacyjne-wybrane zagadnienia. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź. 2013: 25-26.
7. **Walicka M, Blik W, Sawicka A, Marcinkowska-Suchowierska E:** Czy istnieje zespół metaboliczny? Postępy Nauk Medycznych 2013; 5B: 4-5.
8. **Grzeszczak W, Mamcarz A, Kopeć G, Podolec P:** Zespół metaboliczny - zarys problemu. Forum Profilaktyki 2009; 2: 2-3.
9. **Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A i wsp:** Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATION POLUS. Kardiol Pol. 2004; 61: 2-3.
10. **Mamcarz A, Podolec P, Kopeć G, Stańczyk J, Undas A i wsp.:** Konsensus Grupy Roboczej PFP dotyczący zespołu metabolicznego. Forum Profilaktyki 2009; 3: 1-2.
11. **Olszanecka-Glinianowicz M, Ostrowska L: Otyłość.** W: Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków. 2017: 2662-2678.
12. **Całkosiński I, Dobrzyński M, Całkosińska M, Seweryn E, Bronowicka-Szydelko A i wsp:** Charakterystyka odczynu zapalnego. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2009; 63: 396-405.
13. **Broncel M:** Fibraty a markery zapalenia. Pol Merk Lek. 2007; 22: 59-60.
14. **Baszcuk A, Kopczyński Z, Deręgowska P, Pupek-Musiałik D, Cymers M, Kopczyński J:** Ocena wybranych laboratoryjnych parametrów stanu

zapalnego u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Nadciśnienie tętnicze 2011; 4: 251-252.

15. **Baczyńska D, Michalowska D, Witkiewicz W:** Rola mikroRNA w chorobach niedokrwiennych – wpływ na regulację procesów zapalnych, apoptozy i angiogenezy. Przegl Lek. 2014; 3: 135-138.
16. **Jurkiewicz B:** Sepsa jako powikłanie drobnego zranienia. Pediatría i Medycyna Rodzinna. 2010; 4: 324-325.
17. **Tatoń J, Czech A, Bernas M:** Otyłość. Zespół metaboliczny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. 2006: 444-445.
18. **Davies MJ:** Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis. Circulation 1996; 94: 2013-2010.
19. **Tomaszewski JJ:** Patogeneza miażdżycy. Diag Lab. 1999; 35: 199-210.
20. **Bolewski A, Plewa R, Siminiak T:** Udział czynników zapalnych w patogenezie miażdżycy. Pol Przegl Kard. 2003; 5: 61-69.
21. **Jarosz A, Nowicka G:** Molekuły adhezyjne – potencjalny marker zmian w obrębie komórek śródbłonki sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Post Nauk Med. 2001; 14: 39-42.
22. **Dubliński A, Zdrojewicz Z:** Rola interleukiny 6 w wystąpieniu i progresji miażdżycy. Pol Merk Lek. 2007; 130: 290-291.
23. **Janeczko D:** Zespół metaboliczny – epidemia XXI wieku. Przew Lek. 2005; 8: 14-27.
24. **Bogdański P, Pupek-Musiałik D, Kujawski-Luczak M, Szulińska M:** Ocena wybranych wykładników stanu zapalnego u chorych z klinicznymi cechami zespołu insulinoporności i prawidłową funkcją nerek. Pol Merk Lek. 2006; 122: 164-165.
25. **Karbowska A, Boratyńska M, Klinger M:** Rezystryta – czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? Post Hig i Med Dośw. 2009; 63: 487-488.
26. **Bergmann K, Olender K, Odrowąż-Sypniewska G:** Rola otyłości i stanu zapalnego w cukrzycy typu 2 – znane fakty, nowe kontrowersje. Diagnostyka Laboratoryjna. J Lab Diag. 2012; 3: 313-314.
27. **Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J:** Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. Post Hig i Med Dośw. 2008; 62: 546-547.
28. **Ginsberg HN: Review:** efficiency and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. J. Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 383-392.
29. **McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR:** Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1451-1458.
30. **Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J:** Zespół metaboliczny. Część III: postępowanie prewencyjne i terapeutyczne w zespole metabolicznym. Post Hig i Med Dośw. 2008; 62: 559-570.