

Paweł Bogdański¹, Monika Szulińska¹, Joanna Dytfeld², Danuta Pupek-Musialik¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Ocena stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 u pacjentów z otyłością prostą

Evaluation of plasminogen activator inhibitor 1 concentration in patients with simple obesity

STRESZCZENIE

WSTĘP. Związek otyłości z rozwojem miażdżycy i jej klinicznymi konsekwencjami jest dobrze udokumentowany. Wśród analizowanych czynników, uczestniczących w progresji zmian miażdżycowych, znajdują się zarówno „stare” — klasyczne czynniki ryzyka, jak i „nowe”, których miejsce i znaczenie kliniczne jest wciąż przedmiotem licznych badań. W patogenezie zwiększonej aktywności prozakrzepowej obserwowanej u otyłych osób analizuje się potencjalny udział nadprodukcji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1).

Celem badania była ocena stężenia PAI-1 u pacjentów z otyłością prostą oraz poszukiwanie jego związku z wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

MATERIAŁ I METODY. Do badania włączono 88 pacjentów z otyłością prostą oraz 25 zdrowych ochotników jako grupę kontrolną. U wszystkich wykonano pomiary antropometryczne, oceniono stężenia: glukozy na czczo, parametrów gospodarki lipidowej, insuliny (metodą radioimmunometryczną), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) oraz PAI-1 (metodą immunoenzymatyczną). Stopień insulinooporności wyliczono na podstawie wskaźnika HOMA-IR.

WYNIKI. Stężenia TNF α , PAI-1 oraz wartości wskaźnika HOMA-IR były znacząco większe w grupie pacjentów z otyłością niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniami insuliny oraz wartościami HOMA-IR a PAI-1.

WNIOSKI.

1. Otyłych pacjentów charakteryzują zwiększona aktywacja procesu zapalnego, predyspozycja prozakrzepowa oraz insulinooporność.

2. W patogenezie zwiększonej aktywności prozakrzepowej osoba u otyłych pacjentów, wyrażonej w badaniu autorów zwiększonymi stężeniami PAI-1, należy rozważyć zjawisko insulinooporności.

Słowa kluczowe: otyłość, inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1, insulinooporność, proces zapalny

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2012, tom 8, nr 1, 1-7

ABSTRACT

INTRODUCTION. Relationship between obesity and atherosclerosis development is well-documented. Among risk factors of atherosclerosis progression are both „old” and „new” — which clinical value is still intensively studied. In the pathogenesis of increased procoagulant state observed in obese patients potential role of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) is analysed.

The aim of the study was to evaluate PAI-1 concentration and its relationship with selected anthropometric and biochemical parameters.

MATERIAL AND METHODS. 88 obese patients and 25 healthy subjects as a control were studied. Anthropometric parameters, concentrations of: fasting glucose, lipids, insulin with use of radioim-

Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Bogdański
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: 61 854 93 78, faks: 61 847 85 29, e-mail: pawelbogdanski@wp.pl

munometric method, tumor necrosis factor alpha (TNF α) and PAI-1 with use of immunoenzymatic method were assessed. Insulin resistance in the participants was evaluated according to the homeostasis model assessment–insulin resistance (HOMA-IR) protocol.

RESULTS. Serum concentrations TNF α , PAI-1 and HOMA-IR index were significantly higher in the studied group as compared to the control. Positive correlation between insulin concentration, HOMA-IR and PAI-1 were found.

CONCLUSIONS.

1. Obese patients characterise increased activation of inflammatory process, procoagulant predisposition and insulin resistance.
2. In the pathogenesis of increased procoagulant activity in obese patients, observed in our study as elevated PAI-1 concentration, insulin resistance role should be considered.

Key words: obesity, plasminogen activator inhibitor 1, insulin resistance, inflammatory state

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2012, vol. 8, No 1, 1–7

Wstęp

Inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasma activator inhibitor 1*) to główny krążący inhibitor aktywatora typu tkankowego i typu urokinazy w osoczu. Bierze on udział zarówno w wielu procesach fizjologicznych, jak i licznych patologich [1, 2]. Ta jednocząca glikoproteina zawierająca 379–381 aminokwasów, o ciężarze 48 kDa, należy do rodziny inhibitorów proteaz serynowych (SERPIN, *serine proteinase inhibitors*). Pierwotnie PAI-1 zidentyfikowano *in vitro* w hodowlach ludzkiego śródbłonka, następnie w osoczu, płytkach krwi, łożysku i hepatocytach. Jego produkcję potwierdzono również w wielu innych tkankach, na przykład mięśniówce gładkiej, mezangium, fibroblastach, monocytach/makrofagach i adipocytach, co sugeruje, że miejscem wytwarzania PAI-1 może być swego rodzaju komórka prekursorowa, wspólna wymienionym [3]. Z wyjątkiem płytek krwi, które zawierają nieaktywną formę PAI-1, pozostałe komórki nie gromadzą go, lecz uwalniają po syntezie.

Stężenia PAI-1 wykazują rytm dobowy. Najwyższe stężenia PAI-1 obserwuje się w godzinach porannych (wtedy, z kolei, najmniejsze są stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu), co koresponduje z największą aktywnością prozakrzepową. Zjawisko to może mieć ważne znaczenie kliniczne, ponieważ godziny poranne stanowią szczyt występowania incydentów sercowo-naczyniowych [4]. Za te dobowe wahania prawdopodobnie odpowiadają heterodimeryczne czynniki transkrypcyjne clock:bmal1 i clock:bmal2 [5].

Gen dla PAI-1, złożony z 9 eksonów i 8 intronów, został zmapowany na chromosomie 7 w regionie 21.3–22. Dotychczas zidentyfikowano 5 polimorfizmów genu

PAI-1. Ich związek z następstwami klinicznymi jest szeroko analizowany [6]. Wykazano między innymi, że polimorfizmy –765 4G/5G i –844 A>G predysponują do wyższych stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi [7].

Na produkcję PAI-1 wpływa wiele czynników. Jest on uważany za białko ostrej fazy; jego wydzielanie stymulują takie czynniki prozapalne, jak interleukina 1 czy czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) [8]. Trwają intensywne poszukiwania innych związków o potencjalnym udziale w złożonej regulacji produkcji PAI-1. Do wielu analizowanych należą się między innymi: estrogeny, glukokortykosteroidy, katecholaminy, trombina, angiotensyna II i IV, aldosteron, glukoza, wolne kwasy tłuszczowe, lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), czynnik wzrostu śródbłonka (EGF, *endothelial growth factor*), tlenek azotu, a także insulina [9, 10]. Identyfikacja i lepsze zrozumienie mechanizmów regulacyjnych wpływających na całkowitą aktywność PAI-1 w surowicy krwi stanowi punkt wyjścia do poszukiwania nowych opcji terapeutycznych zmniejszających ryzyko prozakrzepowe.

Celem badania była ocena stężenia PAI-1 u pacjentów z otyłością prostą oraz poszukiwanie jego związku z wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

Materiał i metody

Protokół badania uzyskał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (numer 221/10). Badaniem objęto 88 chorych z przyklinicznej Poradni Zaburzeń Metabolicznych ze zdiagnozowaną otyłością prostą. Wszyscy pacjenci uzyskali pisemną informację o celu i zasadach badania. Bezwzględny warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie na to pisemnej, świadomej zgody.

Kryteriami włączenia były:

- otyłość prosta — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) większy lub równy 30 kg/m²;
- stabilna masa ciała (\pm 1 kg) w miesiącu poprzedzającym badanie;
- wiek 18–65 lat.

Kryteriami wykluczenia z badania były:

- wtórna postać otyłości;
- nadciśnienie tętnicze;
- cukrzyca;
- cechy niewydolności serca w badaniu przedmiotowym i/lub badaniach dodatkowych;
- choroba niedokrwienna serca — typowy wywiad dławicowy i/lub jej obecność wykazana w badaniach dodatkowych;

- choroby naczyń obwodowych (tętnic szyjnych, kręgowych lub tętnic kończyn dolnych);
- zaburzona funkcja nerek (stężenie kreatyniny w osoczu > 115 $\mu\text{mol/l}$);
- zaburzona funkcja wątroby (wartości transaminaz 1,5-krotnie przekraczające zakresy norm);
- ostry lub przewlekły, klinicznie jawny proces zapalny (choroby tkanki łącznej i stawów, procesy zapalne dróg oddechowych, procesy zapalne układu moczowo-płciowego, w obrębie głowy i szyi);
- ostra infekcja w ostatnim miesiącu;
- palenie tytoniu;
- koniczność stosowania jakiegokolwiek farmakoterapii w miesiącu poprzedzającym włączenie do badania.

Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych ochotników porównywalnych pod względem płci i wieku z grupą badaną.

U wszystkich badanych wykonano pomiar aktualnej masy ciała i wzrostu (w białoniu, bez obuwia, rano, na czczo) oraz zmierzono obwód talii (w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żeberowego i górnym grzebieniem kości biodrowej). Pomiaru masy ciała dokonano na wadze elektronicznej z dokładnością do 0,1 kg. Wzrost oraz obwód talii określono z dokładnością do 0,5 cm. Obliczono BMI.

Dokonano także pomiaru ciśnienia tętniczego — zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [11].

Dodatkowo u wszystkich uczestników badania w godzinach porannych pobrano próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia:

- glukozy w osoczu krwi żyłnej metodą enzymatyczną;
- kreatyniny w surowicy metodą kolorymetryczną Jaffa;
- cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i HDL (*high-density lipoprotein*) oraz triglicerydów w surowicy metodą enzymatyczną w testach komercyjnych;
- insuliny metodą radioimmunometryczną z użyciem odczynników firmy DiaSource Immuno Assays S.A.;
- $\text{TNF}\alpha$ w surowicy metodą immunoenzymatyczną przy użyciu odczynników firmy R&D System;
- PAI-1 w surowicy metodą immunoenzymatyczną przy użyciu odczynników firmy R&D System

Stopień insulinooporności określono za pomocą *homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR), używając wzoru: (stężenie insuliny na czczo [mU/l]) \times (stężenie glukozy na czczo [mmol/l])/22,5.

Obliczenia statystyczne wykonano z użyciem program Statistica 6.0 PL for Windows firmy Stat-Soft Inc. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych,

których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, stosowano transformację przez logarytmowanie, co pozwoliło uzyskać rozkłady niewykazujące znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Dla tych zmiennych różnice między grupami porównywano, stosując test *t*-Studenta. W przypadku stężeń PAI-1, z powodu braku normalnego rozkładu (również po zlogarytmowaniu), wykorzystano testy nieparametryczne — Manna-Whitneya oraz Spearmana. Obliczone wyniki podano w postaci średniej \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności *p* mniejszym niż 0,05.

Wyniki

Do badania włączono ostatecznie 88 otyłych pacjentów (grupa badana), w średnim wieku $42,3 \pm 12,0$ lat oraz 25 zdrowych ochotników (grupa kontrolna), w średnim wieku $41,2 \pm 9,0$ lat. Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli 1.

Porównując stężenia parametrów gospodarki lipidowej oraz glukozy na czczo, stwierdzono znamienne statystycznie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, triglicerydów oraz glukozy w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenia cholesterolu frakcji HDL były znamienne niższe (tab. 2).

Otyłych pacjentów cechowały znamienne większe stężenia $\text{TNF}\alpha$, PAI-1 i insuliny oraz wartości wskaźnika insulinooporności (tab. 3).

Stężenia PAI-1 w podgrupie otyłych pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego nie różniły się istotnie od stężeń stwierdzonych u pacjentów z nieobciążonym wywiadem rodzinnym ($23,1 \pm 15,3$ ng/mL v. $22,8 \pm 14,8$ ng/mL; *p* = 0,96). Podobną zależność stwierdzono, porównując stężenia PAI-1 w podgrupie otyłych pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku cukrzycy ze stężeniami PAI-1 u otyłych osób z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy ($25,1 \pm 18,2$ ng/mL v. $22,5 \pm 14,4$ ng/mL; *p* = 0,60).

W analizie korelacyjnej stwierdzono istotnie statystyczne korelacje między obwodem pasa a PAI-1 oraz między stężeniami insuliny i wskaźnikiem insulinooporności a PAI-1 (tab. 4).

Dyskusja

Otyłość w istotny sposób wpływa na rozwój proaterogenicznej konstelacji klasycznych czynników ryzyka [12, 13]. W swojej pracy autorzy potwierdzili obec-

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

	Grupa badana (n = 88)	Grupa kontrolna (n = 25)	p
Wiek (lata)	42,3 ± 12,0	41,2 ± 9,0	NS
Płeć (mężczyźni/kobiety)	45/43	12/13	NS
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego (n)	14	4	NS
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy (n)	11	3	NS
BMI [kg/m ²]	36,4 ± 5,6	23,0 ± 1,9	p < 0,05
Obwód pasa [cm]	105,4 ± 9,2	77,3 ± 10,0	p < 0,05
SBP [mm Hg]	131,2 ± 6,7	128,6 ± 7,1	NS
DBP [mm Hg]	83,2 ± 4,4	81,9 ± 5,1	NS
Stężenie kreatyniny [μ mol/L]	82,3 ± 12,2	77,2 ± 11,5	NS

NS — nieznamienne statystycznie; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela 2. Porównanie stężeń parametrów gospodarki lipidowej i glukozy między badanymi grupami (test t-Studenta)

Parametr	Grupa badana (n = 88)	Grupa kontrolna (n = 25)	p
TCH [mmol/l]	5,6 ± 1,1	3,9 ± 1,0	p < 0,05
LDL [mmol/l]	3,5 ± 0,9	2,2 ± 0,6	p < 0,05
HDL [mmol/l]	1,1 ± 0,3	1,5 ± 0,3	p < 0,05
TG [mmol/l]	2,1 ± 1,3	0,8 ± 0,3	p < 0,05
Glukoza [mmol/l]	5,0 ± 0,6	4,4 ± 0,4	p < 0,05

TCH (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

Tabela 3. Porównanie stężeń TNF α , insuliny, wskaźnika insulinooporności między badanymi grupami (test t-Studenta) oraz PAI-1 (test Manna-Whitneya)

Parametr	Grupa badana (n = 88)	Grupa kontrolna (n = 25)	p
TNF α [ng/mL]	4,8 ± 1,8	2,0 ± 0,6	p < 0,05
PAI-1 [ng/mL]	22,6 ± 10,2	16,9 ± 3,2	p < 0,05
Insulina [μ U/ml]	28,9 ± 15,1	9,1 ± 2,2	p < 0,05
HOMA-IR	6,4 ± 3,4	1,8 ± 0,5	p < 0,05

ność niekorzystnego profilu lipidowego wśród chorych z otyłością prostą. Dodatkowo zaobserwowali statystycznie większe stężenia glukozy na czczo, co wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju jawnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują również na istotny wpływ nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej na rozwój tak zwanych nowych czynników ryzyka.

Badaną przez autorów populację otyłych pacjentów cechowała obecność insulinooporności potwierdzona znamienne większym wskaźnikiem insulinooporności. Podobne zależności obserwowali inni au-

torzy [14, 15]. Wiele dowodów wskazuje na niezależny udział hiperinsulinemii i insulinooporności w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [16–18]. W opublikowanych w 1996 roku wynikach badania *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) wykazano bezpośredni (niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) związek między grubością kompleksu *intima-media* w tętnicy szyjnej a zmniejszeniem wrażliwości na insulinę [18].

Coraz większe znaczenie w zrozumieniu wysokiej aterosklerozy otyłości i często towarzyszącego jej zespołu

Tabela 4. Korelacje między stężeniami PAI-1 w badanej grupie a parametrami antropometrycznymi, wartościami ciśnienia tętniczego oraz parametrami biochemicznymi

Parametr	R	p
BMI	0,08	0,45
Obwód pasa	0,35	< 0,001
SBP	-0,09	0,41
DBP	0,02	0,88
Kreatynina	-0,01	0,41
Glukoza	-0,11	0,33
TCH	-0,18	0,10
LDL	-0,21	0,05
HDL	-0,01	0,92
TG	0,01	0,89
TNF α	-0,01	0,94
Insulina	0,50	< 0,001
HOMA-IR	0,38	< 0,001

metabolicznego przypisuje się aktywacji procesu zapalnego [19, 20]. Obecnie uważa się, że miażdżycę jest skutkiem długotrwałej, narastającej w czasie odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczyń. Odpowiedź ta ma charakter przewlekłego fibroproliferacyjnego procesu zapalnego. W swojej pracy autorzy potwierdzili obecność nasilonego procesu zapalnego, stwierdzając znamienne większe stężenia TNF α w badanej grupie niż w grupie kontrolnej. Podobne stężenia TNF α u osób z otyłością prostą obserwowali również inni autorzy, stwierdzając równocześnie istotną redukcję stężeń tej cytokiny po skutecznej terapii odchudzającej [21].

Istnieje wiele dowodów, pochodzących z badań eksperymentalnych i epidemiologicznych, wskazujących na potencjalny udział PAI-1 w rozwoju choroby niedokrwiennej serca [22–25]. Obniżoną aktywność fibrynolityczną, wyrażoną w postaci większych stężeń PAI-1, stwierdzano u chorych po zawale i udarze mózgu [23]. Przedstawiano związek PAI-1 z ryzykiem zawału u kobiet i mężczyzn w średnim wieku [24] oraz jako czynnik predykcyjny ponownego zawału. Podobnie większe stężenie antygeny i aktywność omawianego związku obserwowano u osób z istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych potwierdzonymi koronarograficznie, w porównaniu z chorymi bez istotnych zmian. Collet i wsp. [25] wykazali związek między nagłymi wzrostami osoczowego stężenia PAI-1 u chorych hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST a ryzykiem zgonu w ciągu miesiąca.

Liczne badania wskazują na to, że chorych z otyłością charakteryzują zmiany prowadzące do zwiększonej podatności prozakrzepowej. Obserwowano u nich między innymi zwiększoną ekspresję czynnika prokoagula-

cyjnego, zwiększone stężenie czynników krzepnięcia czy zmniejszoną aktywność czynników przeciwkrzepliwych — antytrobinę III i białka C. Jednocześnie stwierdza się zaburzenia nasilające czynność płytek i osłabiające działanie endogennych inhibitorów aktywności płytek [26]. Udowodniono również, że adipocyty stanowią istotne miejsce produkcji PAI-1. Wykazano między innymi, że adipocyt osoby otyłej produkuje 2-krotnie więcej PAI-1 niż u osoby szczupłej. Uważa się ponadto, że duże znaczenie w produkcji PAI-1 mogą mieć komórki podścieliskowe tkanki tłuszczowej, obejmujące, oprócz prekursorowych adipocytów, niewielkie ilości komórek śródbłonka, mięśni gładkich i monocytów/ makrofagów [2]. W swojej pracy autorzy obserwowali znamienne większe stężenia PAI-1 w grupie otyłych chorych niż w grupie kontrolnej ($22,6 \pm 10,2$ ng/mL v. $16,9 \pm 3,2$ ng/mL). Stężenia PAI-1 w grupie otyłych korelowały dodatnio z obwodem pasa. Porównywalne wartości PAI-1 w grupie otyłych pacjentów, a także u osób z zespołem metabolicznym obserwowali również inni autorzy [27, 28].

Poszukiwanie możliwości oddziaływania na stężenia PAI-1 wymaga identyfikacji mechanizmów uczestniczących w regulacji aktywności PAI-1. Dużo uwagi poświęca się TNF α , transformującemu czynnikowi β (TGF β , *transforming growth factor beta*), stresowi oksydacyjnemu oraz zaburzeniom regulacji rytmu okołodobowego [29]. Autorzy nie potwierdzili w swojej pracy istotnie statystycznego związku między stężeniami TNF α a PAI-1, co może wskazywać na mało istotne miejsce TNF α w regulacji produkcji PAI-1 w badanej grupie.

Niezwykle ważna, z klinicznego punktu widzenia, jest stwierdzona w badaniu autorów zależność między HOMA-IR a stężeniami PAI-1. Przedstawiona korelacja wskazuje na potrzebę głębszej analizy zjawiska insulinooporności, charakterystycznej dla pacjentów z otyłością, w indukcji nadmiernej krzepliwości krwi związanej z nadprodukcją PAI-1. Szczególne znaczenie w wyjaśnieniu tej relacji ma zrozumienie koncepcji wybiórczej insulinooporności, czyli różnej odpowiedzi na insulinę w różnych komórkach i odmiennej w różnych szlakach transdukcji sygnału wewnątrz komórek. Pobudzenie receptora insulinowego w warunkach fizjologicznych powoduje aktywację dwóch kaskad metabolicznych — kinazy 3-fosfoinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*) oraz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Do aktywacji pierwszego szlaku konieczna jest fosforylacja reszt tyrozynowych substratu typu 1 i 2 receptora insulinowego; pobudzenie drugiej ścieżki zachodzi bezpośrednio. Przyjmuje się, że aktywacja PI3K odpowiada za takie procesy metaboliczne, jak transport glukozy oraz większość przeciwmiażdżycowych działań insuliny, takich jak produkcja NO czy

stymulacja ekspresji genu eNOS. Zgodnie z hipotezą Kinga i wsp. [30] ta właśnie droga sygnału insulinowego ulega supresji w warunkach tkankowej insulinooporności i wewnątrzkomórkowego niedoboru insuliny. Z kolei szlak MAPK, poprzez który dochodzi między innymi do nadmiernej stymulacji produkcji PAI-1, pozostaje w tych warunkach niezaburzony [30–32].

Wnioski

Wyniki pracy autorów potwierdziły, że otyłych pacjentów charakteryzują zwiększona aktywność proce-

su zapalnego, predyspozycja prozakrzepowa oraz insulinooporność. Nie potwierdzono natomiast istotnego znaczenia TNF α w regulacji produkcji PAI-1 w badanej grupie. Dodatkowo korelacje między wskaźnikiem insulinooporności, stężeniami insuliny a stężeniami PAI-1 wskazują na potencjalny udział insulinooporności i hiperinsulinomii w nadprodukcji PAI-1 u pacjentów z otyłością prostą. Uzyskane przez autorów wyniki stanowią podstawę do weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych potencjalnego efektu przeciwzakrzepowego zarówno leczenia farmakologicznego, jak i niefarmakologicznego, w których wykazano zwiększenie insulinooporności.

Piśmiennictwo

- Ha H., Oh E., Lee H.: The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 203–211.
- Correia M., Haynes W.: A role for plasminogen activator inhibitor-1 in obesity: from pie to PAI? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 2183–2185.
- Mimuro J.: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Nihon. Rinsho.* 2004; 62: 703–707.
- Oishi K.: Plasminogen activator inhibitor-1 and the circadian clock in metabolic disorders. *Clin. Exp. Hypertens.* 2009; 31: 208–219.
- Masuda Y., Emoto N., Nonaka H. i wsp.: Role of angiotensin and the clock system in the circadian regulation of plasminogen activator inhibitor-1. *Kobe J. Med. Sci.* 2009; 54: 264–271.
- Lopes C., Dina C., Durand E. i wsp.: PAI-1 polymorphisms modulate phenotypes associated with the metabolic syndrome in obese and diabetic Caucasian population. *Diabetologia* 2003; 46: 1284–1290.
- Juhan-Vague I., Morange P., Frere C. i wsp.: The plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 2322–2329.
- Araki S., Dobashi K., Kubo K., Yamamoto Y., Asayama K., Shirahata A.: N-acetylcysteine attenuates TNF- α induced changes in secretion of interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin from 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci.* 2006; 79: 2405–2412.
- Eren M., Painter C., Gleaves L. i wsp.: Tissue- and agonist-specific regulation of human and murine plasminogen activator inhibitor-1 promoters in transgenic mice. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 2389–2396.
- Yuan J., Jia R., Bao Y.: Aldosterone up-regulates production of plasminogen activator inhibitor-1 by renal mesangial cells. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2007; 40: 180–188.
- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–342.
- Calle E., Thun M., Petrelli J., Rodriguez C., Heath C. Jr.: Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1097–1105.
- Alexander K.: Obesity and coronary heart disease. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 215–224.
- Bjornholm M., Al-Khalili L., Dicker A. i wsp.: Insulin signal transduction and glucose transport in human adipocytes: effects of obesity and low calorie diet. *Diabetologia* 2002; 45: 1128–1135.
- Szulińska M., Kujawska-Luczak M., Bogdański P., Pupek-Musiałik D.: Wskaźnik insulinooporności M i wskaźnik IRI/G w ocenie insulinooporności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14: 142–150.
- Pyörälä K.: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies from Finland. *Diabetes Care* 1979; 2: 131–141.
- Welborn T., Wearne K.: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154–160.
- Howard G., O'Leary D., Zaccaro D. i wsp.: Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809–1817.
- Fresno M., Alvarez R., Cuesta N.: Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch. Physiol. Biochem.* 2011; 117: 151–164.
- Mangge H., Almer G., Truschnig-Wilders M., Schmidt A., Gasser R., Fuchs D.: Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 4511–4520.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J.: The effect of weight loss on serum concentrations of nitric oxide, TNF- α and soluble TNF- α receptors. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57: 487–493.
- Meade T., Ruddock V., Stirling Y. i wsp.: Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076–1079.
- Thogersen A., Jansson J., Boman K. i wsp.: High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241–2247.
- Hamsten A., de Faire U., Wallius G. i wsp.: Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3–9.
- Collet J., Montalescot G., Vicaut E. i wsp.: Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation* 2003; 108: 391–394.
- Pieters M., Oosthuizen W., Jerling J. i wsp.: Clustering of haemostatic variables and the effect of high cashew and walnut diets on these variables in metabolic syndrome patients. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2005; 6: 429–433.
- Folsom A., Qamhieh H., WingImpact R. i wsp.: Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1993; 13: 162–169.
- Mouquet F., Cuilleret F., Susen S. i wsp.: Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 840–849.

29. Ferroni P., Guagnano M., Manigrasso M., Ciabattini G., Davì G.: Increased plasminogen activator inhibitor-1 levels in android obesity: correlation with oxidative stress. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1086–1087.
30. King G., Wakasaki H.: Theoretical mechanisms by which hyperglycemia and insulin resistance could cause cardiovascular diseases in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 31–37.
31. Miyagawa R., Asakura T., Nakamura T. i wsp.: Increased expression of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in HEPG2 cells induced by insulin mediated by the 3'-untranslated region of the PAI-1 gene and its pharmacologic implications. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21: 144–150.
32. Pandolfi A., Solini A., Pellegrini G. i wsp.: Selective insulin resistance affecting nitric oxide release but not plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in fibroblasts from insulin-resistant individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2392–2397.