

# Wpływ okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej na funkcję naczyń

The influence of perivascular adipose tissue on the vascular tone and function

Marcin Malinowski<sup>1</sup>, Marek A. Deja<sup>1</sup>, Krzysztof S. Gołba<sup>2</sup>, Piotr Janusiewicz<sup>1</sup>, Tomasz Roleder<sup>2</sup>, Stanisław Woś<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

## Streszczenie

Ostatnie badania sugerują parakrynną rolę okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej w regulacji napięcia i funkcji naczyń. Udowodniono wydzielanie przez adipocyty tkanki okołonaczyniowej szeregu substancji określanych łącznie jako adipokiny. Ich działanie zarówno lokalne, jak i ogólnoustrojowe wpływa na homeostazę masy ciała i liczne procesy metaboliczne. Adipokinom przypisuje się główną rolę w procesach zapalenia, insulinooporności, cukrzycy i tworzenia zmian miażdżycowych. Szczegółowe komórkowe mechanizmy łączące otyłość i nadciśnienie nie są do końca poznane, jednak uważa się, że ważną funkcję pełnią różne mediatory pochodzenia tłuszczowego. W pracy opisano aktywność okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej i jej wpływ na czynność naczyń krwionośnych. Przedstawiono wazoaktywne adipokiny, ze szczególnym uwzględnieniem ich roli w procesie aterosklerozy. Opisano także znane mechanizmy działania tłuszczopochodnego czynnika rozkurczowego (ADRF) – nowej adipokiny wpływającej na utrzymanie właściwego napięcia ściany naczyniowej.

**Słowa kluczowe:** adipokiny, tkanka tłuszczowa, ADRF, tkanka okołonaczyniowa, naczynia krwionośne

## Abstract

Recent studies suggest paracrine role of perivascular adipose tissue in the regulation of vascular tone and function. It was proved that adipocytes of perivascular tissue release several substances named adipokines. Their both local and systemic action influence body mass homeostasis and many metabolic processes. Adipokines play the crucial role in inflammation, insulin resistance, diabetes and atherosclerosis. The precise mechanisms linking obesity and hypertension are not fully understood however adipocyte derived mediators may significantly contribute to the development of these diseases. The authors present the activity of perivascular adipose tissue and its influence on blood vessels function. The vasoactive adipokines are described with the emphasis on their role in the process of atherosclerosis. The up to date known mechanisms of action of adipocyte derived relaxing factor (ADRF) – new adipokine influencing vascular tone are described as well.

**Keywords:** adipokines, adipose tissue, ADRF, perivascular tissue, blood vessels

Kardiologia Polska 2008; 66: 10 (supl. 3): 317–325

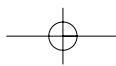
Ściana naczynia krwionośnego składa się z trzech warstw: 1 – błony wewnętrznej (*intima*), 2 – warstwy środkowej (*media*) oraz 3 – przydanki (*adventitia*). Błona środkowa to warstwa złożona głównie z okrężnie rozmieszczonej mięśniówki gładkiej naczyń oraz macierzy zewnątrzkomórkowej. W skład przydanki wchodzi przede wszystkim liczne fibroblasty zatopione w kolagenowej macierzy zewnątrzkomórkowej, a ponadto zakończenia nerwowe i naczynia naczyni (*vasa vasorum*).

Powszechnie wiadomo, że za utrzymanie odpowiedniej reakcji naczynioruchowej odpowiada mięśniowa błona środkowa naczynia reagująca odpowiednio skurczem lub rozkurczem na substancje wydzielane z najbardziej wewnętrznej warstwy błony wewnętrznej – śródbłonna. Długo uważano, że rola błony zewnętrznej ogranicza się do funkcji strukturalnych i mechanicznych, z niewielkim udziałem w reakcji naczyń poprzez bodźce pochodzące z ulokowanych w niej zakończeń nerwowych [1]. Wiado-

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marek A. Deja, II Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Złotowa 47, 40-635 Katowice, tel.: +48 32 252 60 93, e-mail: mdeja@slam.katowice.pl

Kardiologia Polska 2008; 66: 10 (supl. 3)



mo jednak, że przydanka jest źródłem aktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), które zmniejszają dostępność tlenu azotu (NO) pochodzenia śródbłonkowego. Tlenek azotu może być także produkowany w samej przydancie poprzez neuronalną syntazę NO [2] lub pochodzić z śródbłonka *vasa vasorum*. Na zewnątrz od przydanki, nie będąc morfologicznie jej częścią, rozlokowana jest okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa (ang. *perivascular adipose tissue*, PVAT). Okołonaczyniowe adipocyty są komórkami pozostającymi w ścisłym kontakcie z warstwą zewnętrzną naczyń (odległość mniejsza niż 100 µm od naczyń) [3]. Z wyjątkiem aorty, gdzie występuje mieszanka brązowej i białej tkanki tłuszczowej, tkanka okołonaczyniowa w większości naczyń składa się z białej tkanki tłuszczowej. Współczesne badania jasno pokazują niezaprzeczalną rolę adipocytów w regulacji napięcia i przebudowy naczyń, co w sposób bezpośredni może przekładać się na ich rolę w patofizjologii takich chorób, jak nadciśnienie tętnicze czy miażdżyca.

### Endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej

Tradycyjny obraz tkanki tłuszczowej jako biernego magazynu energii odchodzi pomału do lamusa. Tkanka tłuszczowa nie jest tylko magazynem triacylogliceroli i źródłem wolnych kwasów tłuszczowych. W trakcie rozwoju komórkowego preadipocyty zyskują możliwość syntezy różnych produktów białkowych, z których wiele jest wydzielanych jako: enzymy, cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu i hormony działające zarówno na drodze endo-, jak i parakrynej [4]. Po odkryciu leptyny w 1994 r. [5] bardzo szybko wzrosła liczba odkrywanych substancji białkowych wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Obecnie wiadomo, że adipocyty wydzielają prawie 50 różnych substancji zwanych wspólnie adipokinami (nazwa preferowana w stosunku do wcześniej zaproponowanej – adipocytokiny) – Tabela I. Do chwili obecnej wykazano, że adipocyty tkanki okołonaczyniowej wydzielają szereg cytokin, takich jak: czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 (IL-1), antagonist interelukiny 1 (IL-1Ra), interleukina 6 (IL-6), oraz chemokin: białko chemotaktyczne monocytów (MCP-1), interleukina 8 (IL-8), białko wydzielane pod wpływem interferonu  $\gamma$  (IP-10) oraz chemokina CCL5 (ang. *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*, RANTES). W związku z tym, że PVAT dopiero „wchodzi na salony nauki” z pewnością wkrótce lista ta znacznie się wydłuży.

W opisie działania poszczególnych adipokin skoncentrowano się na ich wpływie na układ naczyniowy, pomijając szereg wielokierunkowych działań metabolicznych.

### Układ renina-angiotensyna

Wszystkie składniki układu renina-angiotensyna-aldosteron zostały zidentyfikowane w tkance tłuszczowej [6]. Angiotensynogen jest prekursorem angiotensyny II uznawanej za najbardziej proaterogenny peptyd skurczowy. Angiotensyna II, obok skurczu naczyń, powoduje ich przebu-

dowę oraz wpływa na pęknięcie blaszki miażdżycowej, stymuluje molekuly adhezyjne: międzykomórkową (ICAM-1) i naczyniową (VCAM-1), białko chemotaktyczne monocytów (MCP-1) oraz ekspresję czynnika pobudzającego tworzenie koloni makrofagów (M-CSF) w komórkach naczyń [7]. Powoduje to większą adhezję monocytów/makrofagów oraz aktywację płytek krwi w ścianie naczyniowej. Angiotensyna II stymuluje także tworzenie wolnych rodników tlenkowo-azotowych. Zmniejsza to dostępność NO oraz powoduje niszczenie ściany naczyniowej [8]. Z drugiej strony angiotensyna II pobudza produkcję i wydzielanie prostacykliny, która z kolei jest czynnikiem powodującym przekształcanie preadipocytów w dojrzałe komórki tłuszczowe [9]. Wzmoczoną produkcję angiotensynogenu przez tkankę tłuszczową w otyłości powiązano też z angiogenezą [10] oraz rozwojem nadciśnienia tętniczego [4].

### Leptyna

Leptyna to produkt genu *ob* o ciężarze cząsteczkowym 16 kDa, który działając ośrodkowo, wpływa głównie na kontrolę zaspokajania głodu, wydatkowania energii oraz funkcje neuroendokrynną. Leptyna wywiera zarówno ochronny, jak i szkodliwy wpływ na układ sercowo-naczyniowy [11]. Myszy pozbawione genu leptyny, gdy są otyłe, są odporne na nadciśnienie i zakrzepicę; podaż leptyny w tej grupie stymuluje rozrost neointymy, podczas gdy zahamowanie działania leptyny przy pomocy przeciwciał chroni myszy szczepu dzikiego przed zakrzepicą – sugeruje to prozakrzepowe działanie leptyny [12]. Właściwości naczynioruchowe leptyny są wyjątkowe. Reguluje ona ciśnienie krwi, angażując dwa przeciwstawne mechanizmy: rozkurcz naczyń poprzez wydzielanie NO i czynnika hiperpolaryzującego pochodzenia śródbłonkowego (EDHF) [13] oraz z drugiej strony skurcz naczyń poprzez ośrodkowe działanie na układ współczulny [14].

### Adiponektyna

Adiponektyna (Acrp30) jest białkiem produkowanym prawie wyłącznie przez białą tkankę tłuszczową. Jej stężenie stanowi 0,01% całkowitego stężenia białek krwi [15]. Adiponektyna ma właściwości przeciwmiażdżycowe, odgrywa główną rolę w zapobieganiu rozwojowi chorób naczyń (w tym miażdżycy) w otyłości. Takie działanie jest efektem zmniejszenia zależnej od TNF- $\alpha$  adhezji monocytów do śródbłonka, hamowania przekształcania makrofagów w komórki piankowate oraz zmniejszenia aktywacji komórek śródbłonka [16]. Adiponektyna hamuje ekspresję IL-8 w komórkach śródbłonka oraz zwiększa produkcję przeciwzapalnej IL-10 i tkankowego inhibitora metaloproteiny-1 w makrofagach [17]. Działa ona także antyapoptotycznie na komórki śródbłonka. Istnieją dowody na jej wpływ na wzrost nowych naczyń. Rola adiponektyny w przebudowie naczyń krwionośnych to przede wszystkim hamowanie proliferacji komórek mięśniówki gładkiej naczyń [hamowanie kinazy regulowanej sygn-

Tabela I. Adipokiny i ich główne kierunki działania

Adipokina	Główny wpływ
ALPL	metabolizm lipidów
HSL	metabolizm lipidów
CETP	metabolizm lipidów
Perilipina	metabolizm lipidów
apoE	metabolizm lipidów
aP2	metabolizm lipidów
RBP-4	metabolizm lipidów
Leptyna	mechanizmy głodu – sytości, reprodukcja, angiogeneza, odporność
Agouti	metabolizm
Aromataza P450	metabolizm lipidów
Hormony sterydowe	metabolizm lipidów, insulinooporność
TNF- $\alpha$	zapalenie, insulinooporność, miażdżyca
IL-6	zapalenie, insulinooporność, miażdżyca
Adiponektyna	zapalenie, insulinooporność, miażdżyca
Angiotensynogen	homeostaza naczyniowa
PAI-1	homeostaza naczyniowa
TGF- $\beta$	adhezja i migracja komórek, wzrost, różnicowanie
IL-1/IL-Ra	zapalenie, miażdżyca
FIAF	mechanizmy głodu – sytości, insulinooporność
MCP-1	miażdżyca
Rezystyna	zapalenie, insulinooporność, miażdżyca
Visfatyna	insulinooporność
PPAR- $\gamma$	metabolizm lipidów, zapalenie, homeostaza naczyniowa
IL-8	zapalenie, miażdżyca
IL-10	zapalenie
IGF-1	metabolizm lipidów, insulinooporność
CCL5	zapalenie
VEGF	angiogeneza
Chemeryna	odporność, homeostaza metaboliczna
CRP	zapalenie, insulinooporność, miażdżyca
Apelina	insulinooporność
ZAG	insulinooporność
Adipsyna/ASP	odpowiedź immunologiczna
Monobutyryna	rozkurcz mikronaczyń, angiogeneza
Metalotioneina	odpowiedź immunologiczna

LPL – lipaza lipoproteinowa, HSL – lipaza hormonowrażliwa, CETP – białko transportujące estry cholesterolu, RBP – białko wiążące retinol, aP2 – adipocytowe białko wiążące lipidy, PAI-1 – inhibitor aktywatorów plazminogenu, FIAF – czynnik tłuszczowy indukowany głodem, TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu, VEGF – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów, PPAR- $\gamma$  – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów, IGF-1 – insulinowy czynnik wzrostu, CCL5 – chemokina 5, CRP – białko C-reaktywne, ZAG – cynkowa  $\alpha$ 2-glikoproteina

łem zewnątrzkomórkowym (ERK)]. Ponadto udowodniono bezpośredni wpływ rozkurczowy adiponektyny poprzez aktywację kanałów potasowych zależnych od potencjału (Kv) [18]. Stężenie adiponektyny jest zmniejszone w otyłości i insulinooporności. Jej stężenia odwrotnie korelują z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak hiperlipidemia, stężenie CRP czy nadciśnienie. Zaobserwowano, że jej zwiększone stężenie jest związane z redukcją ryzyka zawału serca u mężczyzn [19]. Jednak są także badania, w których nie zaobserwowano tego związku [20].

### Interleukina 1

Okołonaczyniowe adipocyty produkują zarówno interleukinę 1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), jak i jej naturalnego antagonistę IL-1Ra [21]. IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  wykazują działanie prozapalne, pirogenne oraz stymulujące wydzielanie innych cytokin. IL-1 ma także właściwości proangiogenne. IL-1Ra jako antagonistą działa przeciwzapalnie, wpływa stymulująco na różnicowanie adipocytów oraz proliferację fibroblastów i komórek mięśni gładkich [3]. Produkcja IL-1/IL-1Ra poprzez PVAT może więc odgrywać rolę modulującą w tworzeniu lokalnych zmian miażdżycowych poprzez regulację stanu zapalnego i proliferacji komórek mięśni gładkich.

### Interleukina 6

Interleukina 6 charakteryzuje się plejotropowym działaniem na wiele tkanek. Powoduje m.in. wzrost aktywności lipolitycznej, wzrost produkcji białek ostrej fazy, aktywację osi podwzgórze-przysadka oraz regulację termogenezy. W związku z tematem niniejszego artykułu interesująca jest rola IL-6 jako mediatora reakcji zapalnej oraz jako cytokiny, której wydzielanie jest indukowane reakcją stresową. Prozapalna rola IL-6 i jej zaangażowanie w rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego oparte są na jej zdolności od indukcji reakcji ostrej fazy [22]. Działanie to wyzwalane jest bezpośrednio, jak i poprzez wzrost wydzielania IL-1 i TNF- $\alpha$ . Wszystkie te 3 cytokiny biorą udział w procesie aterogenezy w naczyniach krwionośnych [22]. Ponadto wpływ IL-6 na proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń oraz stymulację płytek krwi i makrofagów powoduje stan prozakrzepowy oraz dysfunkcję śródbłonna [22]. Istnieją także doniesienia o rozkurczowym działaniu IL-6 w warunkach *in vivo* na naczynia oporowe mięśni szkieletowych [23]. Udowodniono wzrost zarówno osoczowego, jak i lokalnego stężenia IL-6 w tkance tłuszczowej w otyłości i insulinooporności.

### Interleukina 8

Interleukina 8 (IL-8) odgrywa główną rolę w ostrej reakcji zapalnej poprzez rekrutację i aktywację neutrofilii. Powoduje także proliferację i migrację komórek mięśniówki gładkiej naczyń, spełnia istotną rolę w chemotaksji oraz adhezji monocytów do komórek śródbłonna – najważniejszym etapie zapoczątkowującym miażdżycę [24]. Rola

IL-8 nie ogranicza się do udziału w reakcji zapalnej – powoduje ona także proliferację komórek śródbłonna oraz ma silne właściwości angiogenne. Udowodniono, że PVAT wydziela istotne ilości IL-8 [21]. Może to świadczyć o udziale tej cytokiny w procesie lokalnego tworzenia blaszek miażdżycowych. Osoczowe stężenie IL-8 jest wyraźnie podniesione nie tylko u osób otyłych [25], ale także w trakcie ostrego zawału mięśnia sercowego i w niestabilnej postaci choroby wieńcowej [26].

### Czynnik martwicy nowotworów alfa

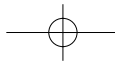
Pierwszą cytokiną, której wydzielanie z adipocytów odkryto w 1993 r., był czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Jest to cytokina zapalna wydzielana w dużych ilościach u osób otyłych z insulinoopornością, która nie tylko inicjuje, ale także stymuluje przebieg tworzenia zmian miażdżycowych. Dzieje się to poprzez jej wpływ na wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych i E-selektyny na komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. TNF- $\alpha$  zmniejsza biodostępność NO w śródbłonnku, osłabiając rozkurcz naczyń zależny od śródbłonna oraz powodując upośledzenie funkcji śródbłonna [27]. Może on także powodować apoptozę komórek śródbłonna, pogłębiając przez to jego dysfunkcję [28]. Część z negatywnych działań TNF- $\alpha$  na naczynia krwionośne może wynikać z jego udziału w rozwoju insulinoopornej cukrzycy wraz z następującą znaczną hiperlipidemią [29].

### Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne (CRP) jest białkiem ostrej fazy syntetyzowanym głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej, którego stężenie jest regulowane przez inne cytokiny: IL-6, IL-1 i TNF- $\alpha$  [30]. CRP bezpośrednio uczestniczy w procesie aterogenezy poprzez wpływ na funkcję śródbłonna. Stymuluje ekspresję molekuł adhezyjnych, MCP-1 oraz IL-6. CRP hamuje podstawową i stymulowaną produkcję NO poprzez hamowanie tworzenia śródbłonnej syntazy NO (eNOS) [31]. Zmniejszenie produkcji NO osłabia rozkurcz naczyń oraz hamuje angiogenezę. Niekorzystny wpływ CRP na funkcję śródbłonna jest wzmacniany w przypadku hiperlipidemii. W komórkach mięśni gładkich naczyń CRP wzmacnia ekspresję receptorów dla angiotensyny II (AT II), wzmacniając tym siłę skurczu naczyń. Przy udziale CRP zaburzona jest więc relacja skurczu/rozkurczu, co zaobserwowano w nadciśnieniu tętniczym. CRP pełni także rolę modulującą, wzmagając aktywność prozapalną innych adipokin, np. prozakrzepowego białka ostrej fazy (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) [30]. Poziom CRP ewidentnie koreluje z zespołem metabolicznym oraz jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy i zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego [32, 33].

### Białko chemotaktyczne monocytów

Białko chemotaktyczne monocytów – MCP-1 (CCL2) – jest chemokiną będącą głównym mediatorem procesu



rekrutacji makrofagów w trakcie aterogenezy. Receptor dla MCP-1 zlokalizowany jest na krążących monocytach oraz komórkach mięśniówki naczyń, co pokazuje także rolę MCP-1 w proliferacji mięśniówki. MCP-1 pobudza syntezę leptyny i wraz z nią uczestniczy w procesie neoangiogenezy. W badaniach immunohistochemicznych wyraźnie wykazano wydzielanie tej chemokiny przez PVAT [21]. Stężenie osoczowe MCP-1 koreluje ze wzrostem masy ciała. MCP-1 kontroluje adipogenezę oraz odróżnicowanie adipocytów poprzez mechanizmy para- i autokrynne.

#### Chemokina CCL5

Chemokina CCL5 (RANTES) to kolejna chemokina wydzielana przez adipocyty, która wpływa na rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach. Jej produkcja przez PVAT jest regulowana przez interferon beta i IL-1 [3]. CCL5 działa chemotaktycznie w stosunku do limfocytów T i makrofagów. Wykazano, że antagonizm receptorów dla tej chemokiny wyraźnie zmniejsza tworzenie blaszek miażdżycowych [34].

#### Rezystyna

Rezystyna to stosunkowo nowo odkryty hormon specyficzny dla tkanki tłuszczowej, którego poziom rośnie w otyłości spowodowanej dietą lub genetycznie [35]. Udowodniono, że rezystyna wywiera swoje bezpośrednie skurczowe działanie wazoaktywne poprzez wpływ na komórki śródbłonka i wzrost wydzielania endoteliny (ET-1) [36] oraz poprzez hamowanie aktywności enzymatycznej syntazy eNOS [37]. Prawdopodobnie rezystyna uczestniczy w procesach zapalenia i aterogenezy, jako że zwiększa ona ekspresję molekuł adhezyjnych na komórkach śródbłonka [36]. Powiązano też rozwój nadciśnienia tętniczego w cukrzycy typu 2 z hiperrezystynemią [38]. Rezystyna może służyć także jako marker zapadalności na zawał serca [39].

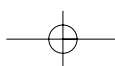
#### Monobutyryna

Monobutyryna (1-butyryl-glicerol) to pochodna lipidowa produkowana przez adipocyty w trakcie procesu lipolizy. Jest ona silnym czynnikiem proangiogenym, który może brać udział w procesie nowotworzenia naczyń w trakcie rozrostu tkanki tłuszczowej [40]. Udowodniono także silne działanie naczyniorozkurczowe monobutyryny na tętnicę środkową siatkówki u szczurów [41].

#### Parakrynną regulacja napięcia naczyniowego – ADRF

W 1991 r. Soltis i Cassis jako pierwsi porównali funkcję skurczową fragmentów aorty z zachowaną przydanką z fragmentami pozbawionymi przydanki. Pierwszym ważnym odkryciem było utrzymanie właściwości mechanicznych naczyń niezależnie od obecności przydanki. Po drugie wykazali oni, że okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa odgrywa istotną rolę w odpowiedzi skurczowej aorty na norepinefrynę [42]. Idąc tym śladem, Lohn i wsp. w 2002 r.

opisali działanie czynnika rozkurczowego pochodzenia przydankowo-tłuszczowego (ang. *adventitium-adipocyte-derived relaxing factor*, ADRF). Grupa ta wykazała, że substancja rozkurczowa jest wydzielana przez tkankę okołonaczyniową zależnie od stężenia jonów  $Ca^{+2}$ . Zasugerowali oni także, że czynnik ma naturę białkową, gdyż podczas podgrzania dochodzi do dezaktywacji funkcji rozkurczowej ADRF. Próbuując ustalić dokładny mechanizm działania, sprawdzono, że synteza i działanie przeciwskurczowe nie zależy od szlaku powiązanego z cytochromem P450, tworzeniem NO czy aktywacją receptorów adenosynowych [43]. Kolejne badania ustaliły, że wydzielanie ADRF regulowane jest poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, w których bierze udział kinaza tyrozynowa i kinaza białkowa A [44]. Po weryfikacji, że działanie rozkurczowe ADRF zanika przy wysokim zewnątrzkomórkowym stężeniu jonów  $K^{+}$ , zasugerowano kluczową rolę kanałów potasowych dla ujawnienia efektu przeciwskurczowego. Pierwotnie podejrzewano, że w aorcie szczura w działaniu ADRF uczestniczą kanały potasowe ATP-zależne ( $K_{ATP}$ ) [43]. Verlohren i wsp. na szczurach szczepu Sprague-Dawley opisali rozkurczowy wpływ tkanki okołonaczyniowej tętnicy krezkowej. Działanie to w tym wypadku zależne było od kanałów potasowych regulowanych napięciem mięśniówki gładkiej naczyń ( $K_v$ ) [45]. Kolejnym odkryciem tej grupy była dodatnia zależność działania rozkurczowego ADRF od ilości tłuszczu okołonaczyniowego [45]. We wspomnianej pracy pokazano ponadto większą hiperpolaryzację spoczynkowego potencjału błonowego tętnicy krezkowej z nienaruszoną przydanką w stosunku do naczyń pozbawionych tkanki okołonaczyniowej. Wynik ten dobitnie pokazuje rolę PVAT w utrzymaniu napięcia spoczynkowego tętnicy krezkowej u szczura. Fakt różnych mechanizmów działania ADRF w zależności od naczynia potwierdzili też Gao i wsp., wykazując, że w tętnicy piersiowej wewnętrznej ADRF ujawnia swoje właściwości poprzez aktywację kanałów potasowych zależnych od wapnia ( $K_{Ca}$ ) [46]. Powód różnorodności kanałów  $K^{+}$  aktywowanych przez ADRF pozostaje niejasny. Może ona być związana z różnym rozmieszczeniem tych kanałów w różnych naczyniach i u różnych gatunków, może jednak sugerować różnice w działaniu tkanki okołonaczyniowej w zależności od naczynia lub istnienie kilku różnych substancji w ramach grupy ADRF. Istotne rozbieżności istnieją w odniesieniu do udziału śródbłonka w wydzielaniu i działaniu ADRF. Pierwotnie z faktu, że naczynia otoczone tkanką okołonaczyniową kurczyły się słabiej nawet po mechanicznym usunięciu śródbłonka, wyciągnięto wniosek o niezależności działania ADRF od endotelium [43]. Blokada syntazy NO przy pomocy L-NMMA także nie miała wpływu na osłabiony skurcz w przypadku naczyń z PVAT [43]. Nasze badania również potwierdziły, że rozkurczowe właściwości rozpuszczalnego w wodzie czynnika przeciwskurczowego wydzielanego z okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej tętnicy piersiowej wewnętrznej nie są zależne od dwóch naj-



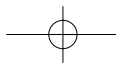
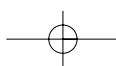


Tabela II. Wazoaktywne adipokiny

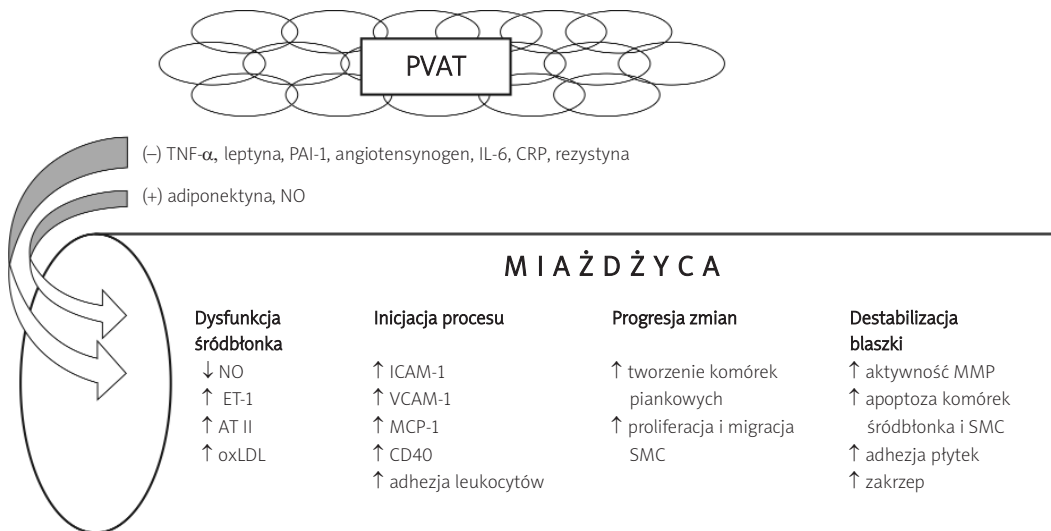
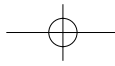
Adipokina	Działanie naczyniowe
Adiponektyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ rozkurcz naczyń poprzez aktywację kanałów <math>K_v</math></li> <li>↓ ICAM-1, VCAM-1, selektyna E</li> <li>↓ NF-<math>\kappa</math>B</li> <li>↓ przekształcanie makrofagów do komórek piankowych</li> <li>↓ proliferacja komórek mięśni gładkich</li> </ul>
Angiotensynogen Angiotensyna II	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ pobudzenie receptorów <math>AT_1</math> – skurcz naczyń</li> <li>↓ dostępność NO</li> <li>↑ NF-<math>\kappa</math>B</li> <li>↑ ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, M-CSF</li> <li>↓ angiogeneza</li> </ul>
CRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ NO poprzez destabilizację eNOS mRNA i zmniejszenie ekspresji białek</li> <li>↑ uwalnianie ET-1, IL-6</li> <li>↑ VCAM-1, ICAM-1, selektyna oraz MCP-1 w komórkach śródbłonka</li> <li>↓ angiogeneza</li> <li>↑ apoptoza komórek śródbłonka</li> <li>↑ proliferacja komórek mięśni gładkich, restenoza</li> <li>↑ <math>AT_1</math>-R na komórkach mięśni gładkich</li> </ul>
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ ICAM-1, selektyna E, VCAM-1, MCP-1</li> <li>↑ proliferacja i migracja komórek mięśni gładkich</li> <li>↑ rozkurcz naczyń</li> </ul>
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ proliferacja komórek śródbłonka</li> <li>↑ angiogeneza</li> </ul>
Leptyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ skurcz, rozkurcz naczyń</li> <li>↑ NO poprzez wzrost produkcji eNOS</li> <li>↑ ET-1</li> <li>↑ proliferacja i migracja komórek śródbłonka i mięśni gładkich</li> <li>↑ akumulacja ROS, stres oksydacyjny</li> <li>↑ angiogeneza</li> <li>↑ uwalnianie M-CSF</li> </ul>
PAI-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ tworzenie zakrzepu</li> <li>↑ restenoza</li> </ul>
Rezystyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ uwalnianie ET-1 – skurcz</li> <li>↓ spadek aktywności eNOS</li> <li>↑ ekspresja chemokin i molekuł adhezyjnych</li> <li>↓ TRAF-3</li> </ul>
TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ biodostępność NO</li> <li>↓ rozkurcz naczyń</li> <li>↑ NF-<math>\kappa</math>B poprzez ROS</li> <li>↑ VCAM-1, ICAM-1, selektyna E, MCP-1 w komórkach śródbłonka i mięśni gładkich</li> <li>↑ apoptoza komórek śródbłonka</li> </ul>
$PGI_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ rozkurcz naczyń</li> </ul>
ADRF	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ rozkurcz naczyń poprzez aktywację kanałów <math>K_{Ca}</math>, <math>K_v</math>, <math>K_{ATP}</math></li> </ul>

silniejszych czynników rozkurczowych wydzielanych przez śródbłonek – NO i  $PGI_2$  [47]. Gao i wsp. zasugerowali jednak, że mechanizm działania ADRF może być dwukierunkowy, w tym jeden z główną rolą śródbłonka [48]. Śródbłonkowe działanie relaksacyjne PVAT wg badania Gao i wsp. nie zależy od jego bezpośredniego wpływu na mięśniówkę naczynia, lecz na wcześniejszą stymulację wydzielania NO przez śródbłonek. Autorzy doszli do takiego wniosku po stwierdzeniu, że roztwór inkubacyjny z naczyń z obecną PVAT oraz zachowanym śródbłonkiem wywoływał rozkurcz w naczyniach bez PVAT i z obecnym śródbłonkiem, w przeciwieństwie do naczyń, z których mechanicz-

nie usunięto endotelium. Ponadto rozkurcz zanikał po blokadzie syntazy NO i zastosowaniu wymiatacza NO, a roztwór inkubacyjny PVAT zawierający potencjalnie ADRF zapoczątkowywał wydzielanie NO z komórek śródbłonka [48]. Wyniki prac Gao i wsp. potwierdziły jednak jednoznacznie, podobnie jak nasze badania, że ADRF nie jest substancją pochodzącą bezpośrednio ze śródbłonka. Z drugiej strony obecność tkanki okołonaczyniowej osłabiła odpowiedź skurczową także pierścieni naczyniowych pozabawionych śródbłonka. W mechanizmie działania ADRF niezależnym od śródbłonka zasugerowano udział wydzielanego przez PVAT  $H_2O_2$ . Badając mechanizm działania wa-







**Rycina 1.** Rola adipokin w procesie aterosklerozy. Tłuszczowa tkanka okotonaczyniowa (PVAT) jest źródłem licznych cytokin prozapalnych, które powodują dysfunkcję śródbłonna, insulinooporność i w konsekwencji kolejne etapy miażdżycy naczyń. Produkcja adiponektyny i tlenu azotu ma działanie protekcyjne, które zmniejsza się wraz z narastaniem otyłości

NO – tlenek azotu, ET-1 – endotelina, AT II – angiotensyna II, oxLDL – utlenione LDL, MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów, SMC – komórki mięśni gładkich, MMP – metaloproteinaza, ICAM-1, VCAM-1 – molekuly adhezyjne

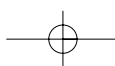
zomodulującego  $H_2O_2$ , zaobserwowano aktywację rozpuszczalnej cykazy guanylowej (sGC), co skutkowało efektem przeciwskurczowym. Sam  $H_2O_2$  ma jednak zarówno działanie skurczowe, jak i rozkurczowe, ujawniające się w różnych mechanizmach w zależności od jego stężenia, typu naczynia i gatunku [49]. Pomimo udowodnionej zdolności PVAT do produkcji nadtlenu [50] oraz znacznej zawartości SOD w tkance tłuszczowej [48] dokładny wpływ wydzielanego przez PVAT  $H_2O_2$  na działanie ADRF i ich wzajemne powiązania wymagają dalszych badań. Wyniki badań Gao i wsp. skłaniają do uznania, że ADRF to być może co najmniej dwie różne substancje [48].

Wyniki dotychczas przedstawionych prac przybliżają nas stopniowo do chemicznej identyfikacji ADRF. Obecnie wiemy więc już, że mamy do czynienia z rozpuszczalną w wodzie substancją o działaniu rozkurczowym, wydzielaną najprawdopodobniej z adipocytów w zależności od zewnątrzkomórkowego stężenia wapnia [44]. Ta białkowa substancja działa poprzez różne kanały potasowe, a blokada kinazy tyrozynowej i kinazy białkowej A hamuje jej wydzielanie przez tkankę tłuszczową [44]. Działanie rozkurczowe ADRF odbywa się bez udziału receptorów dla leptyny, adenozyliny [43], receptorów waniloidowych, kannabinoidowych, receptorów dla CGRP [44], szlaków cytochromu P450 czy cyklooksygenazy [43]. Niejasna pozostaje rola endotelium, wydzielanego przez komórki śródbłonna NO oraz wydzielanego przez PVAT  $H_2O_2$  [43, 48]. Wiado-

mo, że pomimo wspólnego działania rozkurczowego poprzez kanały  $K_v$ , ADRF nie jest adiponektyną [18]. Wydaje się, że w przeciwieństwie do opisywanych powyżej adipokin, których mechanizm działania opiera się niejednokrotnie na drodze endokryennej (np. angiotensyna II, rezystyna, CRP), ADRF jest substancją głównie o charakterze lokalnym. Nie można wykluczyć, że także wiele innych adipokin (nieopisanych szczegółowo, ale przedstawionych w Tabeli I), działa mniej lub bardziej bezpośrednio na układ naczyniowy. Mechanizmy działania wazoaktywnego głównych adipokin przedstawiono w Tabeli II.

### Okotonaczyniowa tkanka tłuszczowa a choroby sercowo-naczyniowe

W krajach rozwiniętych otyłość oraz związane z nią powikłania metaboliczne i sercowo-naczyniowe są ważnym problemem epidemiologicznym i jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów [51]. Według WHO w Europie częstość występowania otyłości potroiła się od roku 1980, a szacuje się, że ponad 4 mln osób staje się otyłymi (BMI >30) każdego roku. Wiadomo, że dieta wysokotłuszczowa i w konsekwencji otyłość wiąże się ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej, także tej otaczającej naczynia krwionośne [21, 52]. Stawia to PVAT w istotnym szlaku patofizjologicznym chorób powiązanych z otyłością, a więc nadciśnieniem i miażdżycą. Tkanka tłuszczowa jako bogate źródło mediatorów reakcji zapalnej może bez-



pośrednio brać udział w uszkodzeniu naczyń, insulinooporności i aterosogenezie. Te prozapalne adipokiny to przede wszystkim: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, leptyna, angiotensynogen, rezystyna i CRP. Poprzez swoje działanie prowadzą one do dysfunkcji śródbłonna, co jest pierwszym etapem procesu tworzenia zmian miażdżycowych (Rycina 1.). Wzrasta liczba dowodów potwierdzających jednoznaczny bezpośredni wpływ adipokin na proces aterosogenezy. PVAT to także źródło tlenu azotu [53] i adiponektyny, chroniących przed zapaleniem i związaną z otyłością insulinoopornością [54]. Zachwianie równowagi poprzez wzmożoną produkcję adipokin prozapalnych w otyłości powoduje inicjację zmian prowadzących do szybkiej przebudowy naczyń. Tkanka okołonaczyniowa ma także bezpośredni mechaniczny wpływ na naczynia. Wiadomo, że osoby otyłe mają większą sztywność naczyń, która zmniejsza się wraz ze spadkiem masy ciała [55]. Sztywność tętnic może być związana z akumulacją i rozrostem PVAT. Tkanka tłuszczowa to także istotne źródło angiotensyny II w otyłości. Ta z kolei powoduje skurcz naczyń, wzbudza produkcję śródbłonkowego MCP-1, molekuł adhezyjnych, oraz zaburza funkcję NO. Zmniejszenie elastyczności naczyń oraz działania endokrynne mogą wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. Zaburzeniu ulega także stęrowana insuliną, zależna od wapnia regulacja napięcia mięśniówki gładkiej naczyń. Tak więc okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa jest fragmentem całego systemu, którego zaburzenie poprzez jej rozrost w otyłości prowadzi do takich patologii, jak nadciśnienie i miażdżyca.

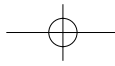
## Podsumowanie

W ciągu kilku ostatnich lat zmieniły się kierunki prac badawczych oceniających rolę poszczególnych elementów naczyń krwionośnych w fizjologii i patologii. Po udowodnieniu niekwestionowanej para- i endokrynej roli śródbłonna i wydzielanych przez niego substancji wpływających na homeostazę całego układu naczyniowego uważa coraz bardziej kierowana jest na zewnątrz naczynia. Tkanka tłuszczowa rozpatrywana jest już nie tylko jako bierny magazyn energii, ale jako jeden z ważniejszych elementów uczestniczących w regulacji napięcia naczyniowego. Po wykryciu wielu substancji wydzielanych przez adipocyty, okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa uznawana jest za jeden z elementów uczestniczących w szeregu procesów patofizjologicznych związanych z otyłością.

## Piśmiennictwo

- Okamura T, Ayajiki K, Uchiyama M, et al. Mechanisms underlying constrictor and dilator responses to perivascular nerve stimulation in canine lingual arteries. *Eur J Pharmacol* 1998; 354: 43-50.
- Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1962-71.
- Thalman S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 690-701.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-32.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 807-25.
- Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, et al. Angiotensin II is associated with activation of NF-kappaB-mediated genes and downregulation of PPARs. *Physiol Genomics* 2002; 11: 21-30.
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-200.
- Zorad S, Fickova M, Zelezna B, et al. The role of angiotensin II and its receptors in regulation of adipose tissue metabolism and cellularity. *Gen Physiol Biophys* 1995; 14: 383-91.
- Esposito K, Pontillo A, Di PC, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1799-804.
- Peelman F, Waelput W, Iserentant H, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res* 2004; 43: 283-301.
- Schafer K, Halle M, Goeschen C, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 112-7.
- Limbo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293-7.
- Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-8.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-65.
- Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, et al. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 11-8.
- Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046-9.
- Fesus G, Dubrovska G, Gorzelniak K, et al. Adiponectin is a novel humoral vasodilator. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 719-27.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-7.
- Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: e15-e16.
- Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2594-9.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
- Minghini A, Britt LD, Hill MA. Interleukin-1 and interleukin-6 mediated skeletal muscle arteriolar vasodilation: in vitro versus in vivo studies. *Shock* 1998; 9: 210-5.
- Harada A, Sekido N, Akahoshi T, et al. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 559-64.
- Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepień A, et al. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4602-6.





26. Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. *Inflamm Res* 2004; 53: 585-95.
27. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. 'Vasocrine' signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005; 365: 1817-20.
28. Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, et al. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1673-90.
29. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S53-S55.
30. Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2031-H2041.
31. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
32. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
33. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
34. Veillard NR, Kwak B, Pelli G, et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res* 2004; 94: 253-61.
35. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
36. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-40.
37. Gentile MT, Vecchione C, Marino G, et al. Resistin impairs insulin-evoked vasodilation. *Diabetes* 2008; 57: 577-83.
38. Takata Y, Osawa H, Kurata M, et al. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2008; 51: 534-9.
39. Weikert C, Westphal S, Berger K, et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2647-53.
40. Wilkison WO, Choy L, Spiegelman BM. Biosynthetic regulation of monobutyrin, an adipocyte-secreted lipid with angiogenic activity. *J Biol Chem* 1991; 266: 16886-91.
41. Halvorsen YD, Bursell SE, Wilkison WO, et al. Vasodilation of rat retinal microvessels induced by monobutyrin. Dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 1993; 92: 2872-6.
42. Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp Hypertens A* 1991; 13: 277-96.
43. Löhn M, Dubrovská G, Lauterbach B, et al. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J* 2002; 16: 1057-63.
44. Dubrovská G, Verlohren S, Luft FC, et al. Mechanisms of ADRF release from rat aortic adventitial adipose tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1107-H1113.
45. Verlohren S, Dubrovská G, Tsang SY, et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension* 2004; 44: 271-6.
46. Gao YJ, Zeng ZH, Teoh K, et al. Perivascular adipose tissue modulates vascular function in the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1130-6.
47. Malinowski M, Deja MA, Golba KS, et al. Perivascular tissue of internal thoracic artery releases potent nitric oxide and prostacyclin-independent anticontractile factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 225-31.
48. Gao YJ, Lu C, Su LY, et al. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: the role of endothelium and hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 323-31.
49. Ardanaz N, Pagano PJ. Hydrogen peroxide as a paracrine vascular mediator: regulation and signaling leading to dysfunction. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 237-51.
50. Gao YJ, Takemori K, Su LY, et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 363-73.
51. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-78.
52. Barandier C, Montani JP, Yang Z. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1807-H1813.
53. Yan H, Aziz E, Shillabeer G, et al. Nitric oxide promotes differentiation of rat white preadipocytes in culture. *J Lipid Res* 2002; 43: 2123-9.
54. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-6.
55. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; 45: 187-92.

