

Ocena stężenia interleukiny 6 i białka C-reaktywnego u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym

Evaluation of serum concentration of interleukin 6 and C-reactive protein in obese hypertensives

Lidia Kilińska¹, Paweł Bogdański¹, Ewa Miller-Kasprzak², Paweł P. Jagodziński², Danuta Pupek-Musialik¹, Monika Szulińska¹, Anna Jabłecka³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Zakład Farmakologii Klinicznej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Zarówno otyłość, jak i nadciśnienie przyczyniają się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Istnieją dowody wskazujące na potencjalne znaczenie procesu zapalnego w patogenezie tych powikłań. Cel pracy: ocena wybranych markerów procesu zapalnego w grupie otyłych hipertoniczków. **Materiał i metody.** Do badania włączono 20 chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym – grupa I oraz 20 chorych z nadciśnieniem i otyłością – grupa II. Kontrolę stanowiło 16 zdrowych ochotników. Oznaczono stężenia IL-6 (IL-6) przy użyciu metody ELISA i białka C-reaktywnego (CRP) przy użyciu immunoelektroforezy. **Wyniki.** Obie badane grupy cechowały wyższe stężenia IL-6 i CRP w porównaniu do kontroli ($p < 0,05$). W grupie II zaobserwowano tendencję do wyższych stężeń IL-6 i CRP w porównaniu do grupy I. **Wnioski.** 1. Nadciśnienie jest związane ze wzrostem poziomu markerów zapalnych. 2. Otyłość może nasilać przewlekły proces zapalny u chorych z nadciśnieniem tętniczym. 3. Nasilony proces zapalny u otyłych hipertoniczków powinno rozważyć się jako potencjalny element w złożonej patogenezie miażdżycy w tej grupie chorych. (*Farm Współ 2009; 2: 69-74*)

Słowa kluczowe: otyłość, nadciśnienie, proces zapalny, miażdżycza

Summary

Introduction. Both overweight and hypertension predispose to cardiovascular diseases. Recent studies have indicated the potential significance of inflammatory process in pathogenesis of cardiovascular complications. The aim of the study was evaluation of selected inflammatory markers in obese hypertensives. **Material and methods.** 20 patients with hypertension – group I, 20 patients with obesity and hypertension – group II, 16 healthy volunteers as a control were studied. Serum concentration of interleukin 6 (IL-6) was assessed by ELISA method and C-reactive protein (CRP) with immunoelectrophoresis method. **Results.** Higher concentrations of IL-6 and CRP as compared to a control group were found in both groups ($p < 0.05$). In group II tendency to higher IL-6 and CRP as compared to group I was observed. **Conclusions.** 1. Hypertension is associated with increased level of inflammatory markers. 2. Obesity can aggravate chronic inflammatory process observed in patients with hypertension. 3. Aggravated inflammatory process in obese patients with hypertension should be considered as a potential element in complicated pathogenesis of atherosclerosis in the examined group. (*Farm Współ 2009; 2: 69-74*)

Keywords: obesity, hypertension, inflammation, atherosclerosis

Światowa Organizacja Zdrowia (*The World Health Organization*, WHO) definiuje nadwagę jako indeks masy ciała (*body mass index*, BMI) przekraczający 25 kg/m², a otyłość jako BMI powyżej 30 kg/m². Istnieją jednak dowody, że ryzyko powikłań zależnych od zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej rośnie stopniowo, zaczynając już od poziomu BMI powyżej 20-21 kg/m² we wszystkich populacjach [1]. Według najnowszych danych liczbę osób z BMI powyżej 25 na całym świecie szacuje się na 1,1 miliarda, z czego 320 milionów to otyli [2]. Wyniki dostępnych badań z większości regionów świata wskazują na gwałtowny wzrost nowych przypadków nadwagi i otyłości [3]. Statystyki wskazują, że dwie trzecie dorosłych mieszkańców Stanów Zjednoczonych to osoby otyłe lub z nadwagą [4]. W Wielkiej Brytanii szacuje się, że 21% mężczyzn i 20% kobiet cierpi na otyłość, a liczni autorzy zaliczają otyłość do głównych przyczyn przedwczesnej śmierci w tym kraju [5]. Problem nadmiernej masy ciała dotyczy też Polaków. Na podstawie badania Pol-MONICA z 2001 roku nadwagę rozpoznano u 44% mężczyzn i 31% kobiet, natomiast otyłość odpowiednio u 28% mężczyzn i 29% kobiet. Otyłość brzuszną ocenianą na podstawie wskaźnika talia:biodra (WHR) stwierdzono u 65% mężczyzn z podwyższonym BMI oraz u 46% kobiet [6]. W pierwszym ogólnopolskim badaniu obejmującym reprezentatywną grupę dorosłych Polaków w wieku 18 lat i więcej (zakres wieku 18-94 lat), oceniającym globalne ryzyko sercowo-naczyniowe oraz rozpozszechnienie poszczególnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, przeprowadzonym przez Katedrę Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku w 2002 roku (badanie NATPOL PLUS - Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca), wykazano, że co drugiego dorosłego Polaka cechuje nadwaga lub otyłość [7]. BMI ≥ 25 kg/m² wykazano u 53% badanych respondentów - u 48% kobiet i 58% mężczyzn. Nadwagę istotnie częściej rozpoznawano u mężczyzn - 39% niż u kobiet - 29%. Natomiast częstość występowania otyłości u obu płci była jednakowa i wynosiła 19%.

Otyłość, która w 1997 roku wpisana została przez WHO na listę chorób przewlekłych, w istotny sposób wpływa na ryzyko rozwoju poważnych schorzeń i zaburzeń, które determinują chorobowość i śmiertelność w tej grupie pacjentów. Do najważniejszych należą m.in.: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów, zespół bezdechu w czasie snu,

upośledzenie funkcji wątroby i nerek, miażdżyca [8-12].

W złożonej patogenezie powikłań zależnych od otyłości rozpatrywanych jest szereg mechanizmów. W świetle dowodów ostatnich lat szczególne miejsce przypisuje się endokrynnym właściwościom tkanki tłuszczowej brzusznej. Zidentyfikowano szereg substancji produkowanych przez adipocyty, które po przedostaniu się do układu krążenia uczestniczyć mogą w rozwoju chorób i zaburzeń związanych z otyłością.

Wiele uwagi w ostatnich latach poświęca się aspektom diagnostycznym i terapeutycznym pacjentów z nadciśnieniem związanym z otyłością.

Pozytywną korelację między masą ciała i ciśnieniem tętniczym krwi obserwuje się u osobników obu płci, w różnym wieku i różnego pochodzenia. Szacuje się, że blisko 60% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego można bezpośrednio przypisać nadmiernej masie ciała [13]. Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i otyłość w istotny sposób zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe. Współwystępowanie tych chorób może w istotny (synergistyczny) sposób zwiększać to zagrożenie. Patomechanizm tego zjawiska leży głównie w procesie miażdżycowym, rozwijającym się w dużej mierze na skutek przewlekłego wewnątrznaczyniowego procesu zapalnego. Długotrwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego wiąże się z mechanicznym uszkodzeniem śródbłonna, co prowadzi do wtórnej aktywacji procesu zapalnego nasilającego aterosclerozę. Cytokiny produkowane głównie przez tkankę tłuszczową wisceralną, takie jak czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor*) oraz interleukina 6 (IL-6) nasilają przewlekły proces zapalny charakterystyczny dla nadciśnienia tętniczego [14].

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężenia wybranych parametrów stanu zapalnego - białka C-reaktywnego oraz interleukiny-6 u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Grupę I stanowiło 20 chorych (12 kobiet i 8 mężczyzn) z samodzielnym nadciśnieniem tętniczym (wiek $44,8 \pm 12,7$ lat,

skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) $149,1 \pm 13,2$ mmHg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) $94,2 \pm 5,9$ mmHg, BMI $23,1 \pm 1,7$ kg/m²).

Grupę II stanowiło 20 pacjentów (13 kobiet i 7 mężczyzn) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i otyłością prostą (wiek $42,1 \pm 12,7$ lat, średnie SBP $147,1 \pm 11,9$ mmHg, DBP $93,2 \pm 7,1$ mmHg, BMI $35,7 \pm 6,3$ kg/m²). Grupę kontrolną stanowiło 16 zdrowych ochotników (8 kobiet i 8 mężczyzn), porównywalnych z grupami badanymi pod względem płci i wieku (wiek $42,0 \pm 8,7$ lat, BMI $22,2 \pm 3,1$ kg/m²).

We wszystkich grupach przeprowadzono badanie kliniczne, w tym wykonano podstawowe pomiary antropometryczne, na podstawie których wyznaczono wartości BMI oraz WHR. Na podstawie 3 przygodnych pomiarów ciśnienia wykonanych według kryteriów *International Society of Hypertension* (ISH) obliczono średnie SBP i DBP. W analizowanych grupach wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego i otyłości.

Bezwzględny warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

W chwili włączenia do badania pacjent musiał spełniać następujące kryteria:

1. Zdiagnozowane samoistne nadciśnienie tętnicze definiowane zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (dla średnich wartości BP wyliczonych co najmniej z dwóch pomiarów podczas **co najmniej** dwóch różnych wizyt równych lub wyższych niż **140 mmHg** dla SBP i/lub **90 mmHg** dla DBP bez otyłości lub zdiagnozowane samoistne nadciśnienie tętnicze definiowane zgodnie z zaleceniami PTNT z otyłością prostą (BMI ≥ 30 kg/m²).
2. Niepobieranie leków hipotensyjnych (rekrutowano chorych nigdy nieprzyjmujących leków, albo pacjentów, którzy w okresie 7 dni poprzedzających badanie oraz w dniu oceny pozostawali bez terapii hipotensyjnej).
3. Stabilna masa ciała (± 1 kg) w miesiącu poprzedzającym badanie.
4. Wiek – 18–65 lat.

Na podstawie pełnego badania klinicznego, badań laboratoryjnych i badań obrazowych starano się wykluczyć zaburzenia, mogące istotnie wpływać na wartość badanych parametrów, takie jak: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, choroby naczyń obwodowych (tętnic szyjnych, kręgowych lub

tętnic kończyn dolnych), zaburzona funkcja nerek (stężenie kreatyniny w osoczu >115 μ mol/L), zaburzona funkcja wątroby (wartości transaminaz 2,5-krotnie przekraczające zakresy norm), cukrzyca lub zaburzona tolerancja glukozy, ostry lub przewlekły, klinicznie jawny proces zapalny (choroby tkanki łącznej i stawów, procesy zapalne dróg oddechowych, procesy zapalne układu moczowo-płciowego, proces zapalny w obrębie głowy i szyi), infekcja w ostatnim miesiącu.

W dniu pobrania krwi, około godziny ósmej rano, 12 godzin po ostatnim posiłku i po oddaniu moczu założono kaniulę do żyły przedramienia. Pacjent pozostawał w pozycji leżącej przez dalsze 30 minut. Dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego i czynności serca. Po stabilizacji ciśnienia i czynności serca pobrano próbki krwi.

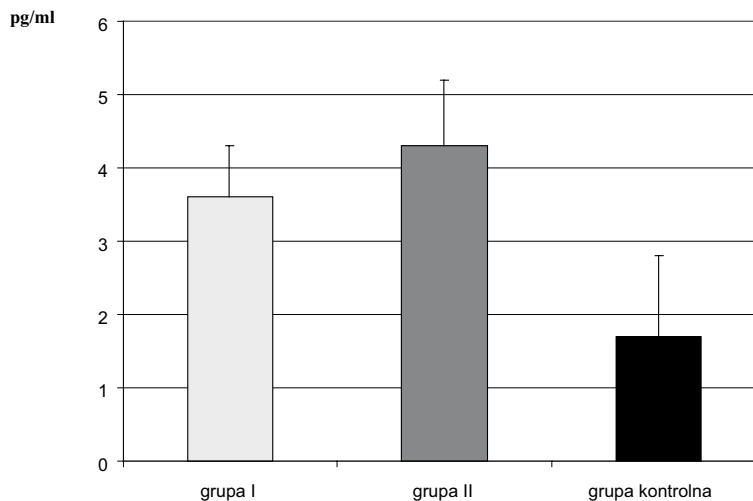
Oznaczono stężenia IL-6 przy użyciu metody immunoenzymatycznej ELISA firmy R&D System Europa Ltd. i białka C-reaktywnego (CRP) przy użyciu immunoelektroforezy.

Wyniki

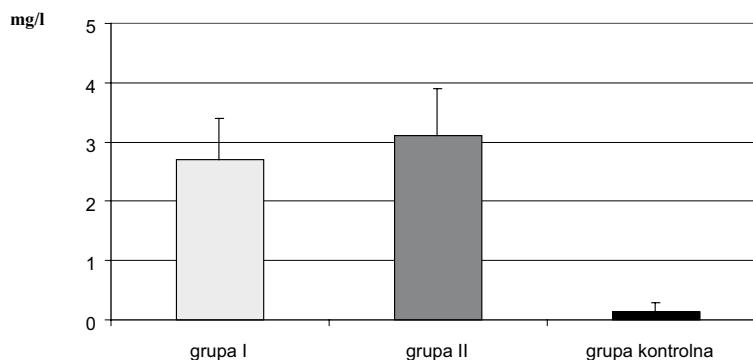
1. Obie badane grupy cechowały wyższe stężenia IL-6 i CRP w porównaniu do kontroli ($p < 0,05$).
2. W grupie II zaobserwowano tendencję do wyższych stężeń IL-6 i CRP w porównaniu do grupy I. Stężenie IL-6 (pg/ml) w grupie I wyniosło $3,6 \pm 0,7$, w grupie II $4,3 \pm 0,9$, w grupie kontrolnej $1,7 \pm 1,1$ (wykres 1). Stężenie CRP (mg/l) w grupie I wyniosło $2,7 \pm 0,7$, w grupie II $3,1 \pm 0,8$, w grupie kontrolnej $0,13 \pm 0,15$ (wykres 2).

Dyskusja

Zarówno samoistne nadciśnienie tętnicze, jak i otyłość prosta są czynnikami ryzyka występowania innych chorób przewlekłych, między innymi miażdżycy. W ostatnich latach coraz większe znaczenie w patogenezie miażdżycy oraz nadciśnienia tętniczego przypisuje się także procesom immunologicznym i zapalnym. Współczesną koncepcję mechanizmu immunologiczno-zapalnego będącego podstawą rozwoju miażdżycy zaproponowali Ross i Glomset w 1973 roku [15]. Hipoteza ta nosi nazwę „odpowiedzi na uszkodzenie” i zakłada, że powstanie blaszki miażdżycowej jest zapoczątkowane reakcją zapalną i uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego. Potwierdzenie tezy o zapalnym charakterze miażdżycy stanowią wyniki



Wykres 1. Stężenie IL-6 (pg/ml) w grupie I (3,6 ± 0,7); w grupie II (4,3 ± 0,9); w grupie kontrolnej (1,7 ± 1,1)



Wykres 2. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) (mg/l) w grupie I (2,7 ± 0,7); w grupie II (3,1 ± 0,8); w grupie kontrolnej (0,13 ± 0,15)

badania epidemiologicznych, wykazujące u chorych z ryzykiem miażdżycy podwyższone stężenia wykładników zapalenia, takich jak: fibrynogen, białko C-reaktywne, amyloid osoczowy oraz cytokiny [16].

Potwierdzony w niniejszym badaniu wpływ samoistnego nadciśnienia tętniczego na zwiększenie poziomu markerów stanu zapalnego, interleukiny 6 i białka C-reaktywnego w surowicy krwi jest obecnie szeroko rozpatrywany [17,18]. Poszukuje się mechanizmów, które tłumaczyłyby związek tych dwóch procesów. Wykazano, że kaskada procesów zapalnych może wynikać z uszkodzeń śródbłonna na skutek zwiększonego ciśnienia hydrostatycznego [19]. Jako inny ważny czynnik pobudzający wydzielanie mediatorów stanu zapalnego jawi się angiotensyna II. Jej

zwiększone stężenie w surowicy krwi związane jest z nadmierną sekrecją cytokin. Jednakże samoistne nadciśnienie tętnicze może być nie tylko przyczyną, ale także konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego, co potwierdzają badania wykazujące zwiększenie poziomu CRP w surowicy poprzedzające rozwój nadciśnienia tętniczego [20,21].

Niewątpliwie znaczącym źródłem cytokin i interleukin są komórki układu immunologicznego, będące integralnym elementem procesu miażdżycowego, toczącego się w ścianie naczynia, oraz podlegające dysfunkcji komórki śródbłonna. U osób z otyłością dodatkowym miejscem ich produkcji jest tkanka tłuszczowa, do niedawna traktowana wyłącznie jako magazyn energetyczny. Zwiększona ekspresja TNF- α

w tkance tłuszczowej stwierdzona przez Hotamisligil i wsp. [22], zwiększona ekspresja IL-6 obserwowana przez Kerna i wsp. [23] oraz obserwowane przez autorów wyższe stężenia tych cytokin w surowicy, a także dodatnia korelacja między TNF- α a % FAT pozwalają stwierdzić, iż adipocyty są istotnym miejscem syntezy tych cytokin.

Nadciśnienie związane otyłością stanowi aż 60% wszystkich postaci samoistnego nadciśnienia tętniczego. Otyłość poprzez różne złożone i współzależne mechanizmy prowadzi do rozwoju nadciśnienia. Z otyłością wiąże się specyficzny profil zaburzeń hemodynamicznych. Wraz ze zwiększeniem masy ciała na skutek przepływu krwi przez dodatkową ilość tkanki tłuszczowej zwiększa się rzut serca i wypełnienie łożyska naczyniowego. Niepożądane efekty przewlekłe utrzymującej się insulinooporności u osób otyłych - hiperinsulinemia i zwiększona aktywacja układu współczulnego – poprzez wpływ na naczynia krwionośne, serce i nerki sprzyjają występowaniu nadciśnienia tętniczego u osób z uwarunkowaną genetycznie predyspozycją do rozwoju tej choroby [24,25]. Wzrostowi ciśnienia tętniczego związanego z otyłością towarzyszy upośledzone ciśnienie natriurezy. Zmiany natriurezy ciśnieniowej powodują, że osoby otyłe wymagają wyższego ciśnienia tętniczego, aby wydaląc porównywalną ilość sodu. Komórki tłuszczowe coraz częściej traktowane są jak zintegrowany endokrynno-metaboliczny układ sygnałowy, uczestniczący w kontroli metabolizmu energetycznego. Adipocyty są miejscem produkcji hormonów (takich jak angiotensynogen, angiotensyna II, leptyna), czynników wzrostu i cytokin (czynnik martwicy nowotworów, TNF- α) [26-29]. Tkanka tłuszczowa stanowi także miejsce syntezy wolnych kwasów tłuszczowych i polipeptydu rezystyny

[30]. Wszystkie cząsteczki produkowane przez tkankę tłuszczową w fizjologicznych stężeniach pełnią swoją określoną rolę, jednak w patologicznie dużych stężeniach uczestniczą w genecie niekorzystnych procesów prowadzących do zwiększenia insulinooporności i rozwoju późnych następstw w postaci między innymi cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń krzepliwości czy nasilonej miażdżycy.

Współwystępowanie otyłości i nadciśnienia stanowi z punktu widzenia epidemiologii bardzo istotny problem. Obecność obu tych czynników u jednego pacjenta w istotny sposób zwiększa globalne ryzyko sercowo-naczyniowe. W istotnym stopniu zależne jest ono od zwiększonej aktywacji procesu zapalnego.

Wnioski

1. Nadciśnienie jest związane ze wzrostem poziomu markerów zapalnych.
2. Otyłość może nasilać przewlekły proces zapalny u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.
3. Nasilony proces zapalny u otyłych hipertoniców powinno rozważyć się jako potencjalny element w złożonej patogenezie miażdżycy w tej grupie chorych.

Adres do korespondencji:

Paweł Bogdański
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
AM w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
Tel.: (+48 61) 854-93-78, Fax: (+48 61) 847-85-29
E-mail: pawelbogdanski@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Jasiel-Wojculewicz H, Chrostowska M, Narkiewicz K. Otyłość - niektóre aspekty epidemiologiczne i rokownicze kardiologia na co dzień 2007; 3(2): 79-83.
2. James WPT. WHO recognition of the global obesity epidemic. International Journal of Obesity 2008; 7: 120-6.
3. Seidell J. Epidemiology of Obesity. Seminars in Vascular Medicine. Obesity, Health Issues and Cardiovascular Disease 2005; 5(1): 3-14.
4. Moayed P. The Epidemiology of Obesity and Gastrointestinal and Other Diseases: An Overview Digestive Diseases and Sciences 2008; 53: 2293-9.
5. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. Annu Rev Public Health 2001; 22: 355-75.
6. Program POL-MONICA BIS Warszawa. Stan zdrowia ludności Warszawy w roku 2001. Część 1. Podstawowe wyniki badania przekrojowego. Biblioteka Kardiologiczna. Warszawa 2002.

7. Zdrojewski T, Babińska Z, Bandosz P, Kąkol M, Szpakowski P, Gnacińska M i wsp. Związek nadwagi i otyłości podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku. (NATPOL II, NATPOL III). *Medycyna Metaboliczna* 2002; 4: 32.
8. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA i wsp. Obesity as Compared With Physical Activity in Predicting Risk of Coronary Heart Disease in Women. *Circulation* 2006i wsp. Obesity as Compared With Physical Activity in Predicting Risk of Coronary Heart Disease in Women. *Circulation* 2006; 113(4): 499-506.
9. Hajer G, van Haefen T, Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal* 2008; 29(24): 2959-71.
10. Reaven, Gerald M. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(6): 2399-403.
11. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS i wsp. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-9.
12. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnoea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 869-94.
13. Sullivan P, Ghushchyan V, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. *Quality of Life Research* 2008; 17(8): 1063-71.
14. Bogdański P, Pupek-Musialik D, Szulińska M, Cymerys M, Bryl W, Jablecka A i wsp. Czy otyłość nasila proces zapalny u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6(4): 263-9.
15. Glomset J, Ross R. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332.
16. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204.
17. Chae C, Lee R, Rifai N, Ridker P. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399-403.
18. Stumpf C, John S, Jukic J, Yilmaz A, Raaz D, Schmieder RE i wsp. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 995-1000.
19. Preston RA, Wanhe JY, Jimenez JJ, Mauro LM, Lawrance L. Effects of Severe Hypertension on Endothelial and Platelet Microparticles. *Hypertension* 2003; 41(2): 211-7.
20. Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH i wsp. High sensitivity C- reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 429-33.
21. Sesso H, Buring J, Rifai N, Blake G, Gaziano JM, Ridker P. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
22. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
23. Kern P, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 745-51.
24. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9-14.
25. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR i wsp. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996; 334: 292-5.
26. Massiéra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM i wsp. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15: 2727-9.
27. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, Elmquist JK, Morton NM, Paterson JM i wsp. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure. *J Clin Invest* 2003; 112: 83-90.
28. Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K, Janke J, Schling P, Bader M i wsp. Wright loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45: 356-62.
29. Napoleone E, Di Santo A, Amore C, Baccante G, di Febbo C, Porreca E i wsp. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2007; 5(7): 1462-8.
30. Osawa H, Ochi M, Tabara Y, Kato K, Yamauchi J, Takata Y i wsp. Serum resistin is positively correlated with the accumulation of metabolic syndrome factors in type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology* 2008; 69(1): 74-80.