

MECANISME BIOCHIMICE IMPLICATE ÎN ASOCIEREA OBEZITĂȚII CU HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI CU ATEROSCLEROZA

MIRCEA CUCUIANU, IOANA BRUDAȘCĂ

Catedra de Biochimie Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Frecvența asociere a obezității cu hipertensiunea arterială și cu bolile cardiovasculare de etiologie aterosclerotică a fost semnalată în urmă cu mai bine de 50 de ani. Progrese recente în biochimia țesutului adipos au furnizat dovezi despre mecanisme biochimice implicate în astfel de asocieri. Țesutul adipos infiltrat cu monocite s-a dovedit a fi un organ autocrin și endocrin, eliberând citokine proinflamatorii, precum și adiponectină și leptină. O creștere a expresiei de mRNA pentru 11 β hidroxisteroid dehidrogenază și pentru hexozo-6 fosfat dehidrogenază s-a detectat în țesutul adipos al femeilor obeze, ducând la o accelerare a sintezei de cortizol și de aldosteron. Țesutul adipos este prevăzut și cu componentele sistemului renină-angiotensină-aldosteron, constatându-se o sporire a generării de angiotensină II în țesutul adipos al obezilor, ducând nu doar la creșterea tensiunii arteriale, dar și la dezvoltarea unui stres oxidativ și a inflamației, iar scăderea consecutivă a producerii de adiponectină ar contribui la rezistența față de insulină. Experiențele efectuate pe șoareci genetic obezi, prezentând caracteristicile sindromului metabolic au demonstrat că blocarea receptorilor de tip 1 pentru angiotensină II a redus starea de stres oxidativ din țesutul adipos și a ameliorat dereglarea adipocitokinelor din acest țesut. S-a dovedit că obezitatea contribuie și la dezvoltarea și progresiunea bolilor renale cronice, iar inhibarea sistemului renină-angiotensină aldosteron a încetinit și chiar a prevenit evoluția bolii spre o insuficiență renală.

Cuvinte cheie: obezitate, 11 β hidroxisteroid dehidrogenază, angiotensină II, sindrom metabolic.

BIOCHEMICAL MECHANISMS INVOLVED IN THE RELATION BETWEEN OBESITY, ARTERIAL HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROSIS

Abstract

The frequent association between obesity, arterial hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease was documented by clinicians more than 50 years ago. Recent progress in the biochemistry of the adipose tissue provided evidence of the biochemical mechanisms involved in this association. Adipose tissue infiltrated by monocytes was found to be an autocrine and endocrine organ, releasing proinflammatory cytokines as well as adiponectin and leptin. Increased expression of 11 β hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and of hexose-6 phosphate dehydrogenase mRNA was reported in the adipose tissue of obese women, leading to a facilitated and accelerated synthesis of both cortisol and aldosterone. Adipose tissue also includes the components of the renin-angiotensin-aldosterone system, and enhanced generation of angiotensin II was found in obese patients, contributing not only to high blood pressure, but also to oxidative stress and inflammation. The subsequent decrease in the production of adiponectin may also contribute to insulin resistance. Experiments on genetically obese mice, displaying the features of the metabolic syndrome, demonstrated that blockade of angiotensin II type -1 receptors reduced oxidative

stress in the adipose tissue and improved adipocytokines disturbances. Evidence was also provided that obesity may favor the development and progression of chronic kidney disease in humans, while inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system delayed and even prevented the evolution towards renal failure.

Keywords: obesity, adipocytokines, 11β hydroxysteroid dehydrogenase, angiotensin II, metabolic syndrome.

Asocierea obezității cu diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și bolile cardiovasculare de natură aterosclerotică a fost sesizată de către clinicieni în urmă cu mai bine de 60 de ani în mai multe centre medicale, fiind greu să se stabilească o prioritate. Părerea diferitelor colective de cercetători în privința modului în care anomaliile metabolice se asociază cu hipertensiunea arterială și cu ateroscleroza a diferit în funcție de posibilitățile de investigare și de particularități ale țărilor în care se abordase problema patogenezei acestor boli.

În România, colectivul Clinicii Medicale I din Cluj, sub conducerea profesorului A. Moga, a încercat să depisteze și să urmărească dinamic comportarea hipertensiunii arteriale, a diabetului și a coronaropatiilor încă din perioada de debut a bolii. Întrucât anomaliile metabolice, ca de exemplu hiperlipidemia aterogenă, se asociau cu hipertensiunea la persoane relativ tinere și încă de timpuriu, s-a considerat că aceste boli asociate surveneau și se dezvoltau în mod coordonat, nefiind subordonate una alteia. Pe de altă parte, condițiile sociale ale unei țări în curs de industrializare și de urbanizare rapidă implicau modificări radicale ale modului de viață, necesitând un efort susținut de adaptare. Observarea cazurilor unor tineri, care în decurs de 10-15 ani au trecut de la munca fizică în mediul rural la funcții de răspundere în administrație sau în munca de partid și care au dezvoltat pe parcurs hipertensiune și hiperlipidemie, i-a făcut pe cercetători să bănuiască intervenția unor dereglări neuroendocrine posibil legate de stările de stres consecutive efortului de adaptare [1-3].

O astfel de explicație elaborată în contextul excesivei importanțe acordate concepției nerviste de inspirație sovietică era destul de vagă și, spre meritul lor, autorii au recunoscut și au subliniat necesitatea de a se efectua investigații complementare în vederea elucidării verigilor patologice intermediare prin care se asociază obezitatea cu manifestările clinice ale arteriopatiilor de natură aterosclerotică [3].

De fapt, în alte centre medicale din lume în care se putea determina în laboratorul clinic insulinemia, s-au semnalat cazuri de diabet zaharat la persoane supraponderale care prezentau nivele ridicate ale insulinei plasmatică. S-a elaborat astfel conceptul de rezistență la insulină, care ar sta la baza anomaliilor din bolile asociate mai sus menționate [4]. S-a observat ulterior că în multe cazuri

hiperinsulinismul apare ca o consecință a obezității, iar rezistența la insulină ar fi doar una din numeroasele anomalii și mecanisme patologice care constituie sindromul metabolic [5]. În acest sens trebuie semnalat că în ultimele două decenii s-au acumulat cunoștințe relevante cu privire la biochimia țesutului adipos și respectiv la fiziopatologia obezității.

S-a arătat astfel că expansiunea țesutului adipos în cazurile de obezitate se soldează și cu o creștere a vascularizației și a fibroblastelor din țesutul conjunctiv, precum și cu o înmulțire a macrofagelor, între care se includ și monocite provenite din măduva osoasă și infiltrate în țesutul adipos. S-a mai constatat că țesutul adipos este un organ endocrin secretând leptină și adiponectină, alături de numeroși factori paracrini sau endocrini eliberați împreună cu acizii grași neesterificați. În timp ce adipocitele reprezintă principala sursă de leptină și de adiponectină, citokinele proinflamatorii (TNF- α și IL-6) provin mai ales din monocitele infiltrate în țesutul adipos [6].

Adiponectina limitează eliberarea de acizi grași din țesutul adipos, previne steatoza hepatică și accentuează oxidarea acizilor grași în musculatură, exercitând în ansamblu un efect protector față de dezvoltarea sindromului metabolic și diminuând efectul proinflamator al citokinelor, mai ales TNF- α .

La rândul său, leptina joacă un rol important în reglarea greutateii corporale, reducând ingestia alimentelor și crescând utilizarea acestora în scop energetic. Aceste efecte se exercită însă pe calea stimulării centrilor hipotalamici și, din păcate, în multe cazuri de obezitate acești centri sunt rezistenți la stimularea exercitată de leptină. Așa se explică observația aparent paradoxală conform căreia nivelele de leptină circulantă sunt crescute în plasma majorității pacienților obezi.

S-au mai semnalat diferențe în privința funcționalității țesutului adipos visceral față de țesutul adipos subcutanat [7]. În timp ce țesutul adipos subcutanat constituie principala sursă de leptină și de adiponectină, fiind și mai susceptibil la efectul antilipolitic al insulinei, țesutul adipos visceral este mai susceptibil la stimuli adrenergici care duc la creșterea lipolizei și la eliberarea de acizi grași neesterificați, care ajung prin vena portă la ficat. Tot din țesutul adipos visceral provin majoritatea citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-6, TGF β), precum și angiotensinogenul și inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1).

Trebuie precizat că, deși PAI-1 poate fi produs și

în țesutul adipos, principala sursă a acestui inhibitor al fibrinolizei o constituie ficatul, iar secreția lui de către hepatocite este stimulată de acizii grași liberi și de către citokinele provenite din țesutul adipos visceral și ajunse la ficat pe calea venei porte. De fapt, nivelul plasmatic al PAI-1 se corelează mai puternic cu steatoza hepatică decât cu acumularea de țesut adipos [8]. Asupra importanței patologice a fluxului de acizi grași și de citokine ajunse la ficat pe cale portală s-a discutat mai pe larg într-un referat precedent [9].

Comportarea unor sisteme enzimatică în țesutul adipos al pacienților obezi

Este important de știut că echipamentul enzimatic al adipocitelor nu se limitează la enzimele cu rol în stocarea energiei sub formă de trigliceride, respectiv în mobilizarea acizilor grași din acest depozit, ca urmare a activării lipazei hormonodependente.

S-a constatat că țesutul adipos al femeilor obeze exprimă mai mult mRNA pentru 11 β hidroxisteroid dehidrogenază (11 β HSD), denumită în mod curent 11 β hidroxilază, cu rol în biosinteza cortizolului.

De notat că această creștere a survenit în contextul amplificării concentrației de mRNA pentru hexozo-6-fosfat dehidrogenază (H6PDH), o enzimă colocalizată cu 11 β HSD în reticulul endoplasmatic al adipocitelor, iar din activitatea acestei hidroxilaze rezultă NADP⁺, utilizat drept coenzimă în reacția de oxidoreducere catalizată de către H6PDH [10].

$$11 \text{ deoxicortizol} + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \xrightarrow{11\beta\text{HSD}} \text{cortizol} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$$

$$\text{hexozo 6 fosfat} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{\text{H6PDH}} 6 \text{ fosfogluconat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Creșterea concentrațiilor de mRNA pentru 11 β HSD și H6PDH s-a asociat cu o scădere a concentrației mRNA pentru adiponectină, un produs al adipocitelor cu efect de creștere a sensibilității la insulină [10]. De menționat că prin creșterea cortizolului sub acțiunea 11 β HSD se dezvoltă o stare de rezistență la insulină.

Trebuie semnalat că 11 β HSD intervine și în sinteza de aldosteron (vezi Fig. 1), iar prin facilitarea și accelerarea sintezei acestui hormon se produc modificări hidroelectrolitice (creșterea concentrației de sodiu și scăderea potasemiei), cu rol în patogeniza hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace congestive [11,12]. O astfel de posibilitate merită a fi luată în considerare mai ales în contextul acțiunii sistemului renină – angiotensină.

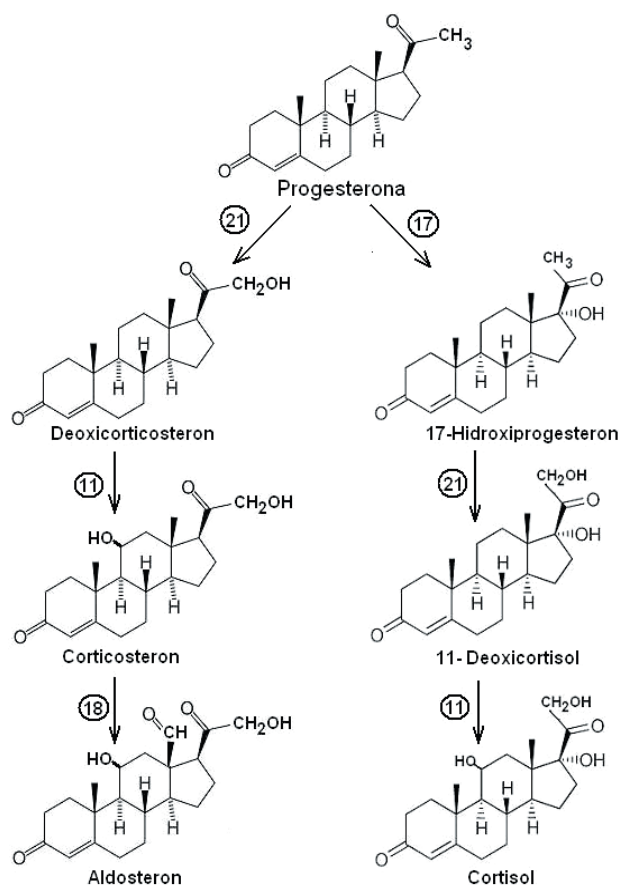


Fig. 1. Biosinteza hormonilor corticosuprarenali aldosteron și cortizol:

11 = 11 β hidroxisteroid dehidrogenaza (11 β hidroxilaza);

17 = 17- hidroxilaza; 18=18- oxidaza; 21 = 21 hidroxilaza

De notat că 11 β hidroxilaza intervine pe căile de sinteză ale celor doi hormoni cu implicații în patogeniza sindromului metabolic. Schema preluată după V. Marks [11] simplificată.

Comportarea sistemului renină-angiotensină în țesutul adipos

Sistemul renină angiotensină (RAS), completat ca fiind un sistem renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), a fost cunoscut de multă vreme [12], iar în ultimii ani s-a demonstrat că acest sistem nu este limitat la aparatul juxtaglomerular din rinichi, fiind prezent și activ în miocard și creier [13], precum și în țesutul adipos uman [14], în care s-a dovedit și prezența receptorilor pentru angiotensina II [15]. Conform datelor din literatură, angiotensinogenul este scindat sub acțiunea reninei, rezultând angiotensina I, care sub acțiunea enzimei de conversie (ACE) trece în angiotensina II [12,14,16].

S-a decelat și existența unei căi alternative de formare a angiotensinei II, independentă de renină (non renin – angiotensin system NRAS), când scindarea angiotensinogenului decurge sub acțiunea altor proteaze cum sunt catepsinele din granulocite și chymaza din mastocite. Enzima de conversie (ACE) provine din monocite. O ilustrare schematică a sistemelor RAS și

NRAS este prezentată în figura 2.

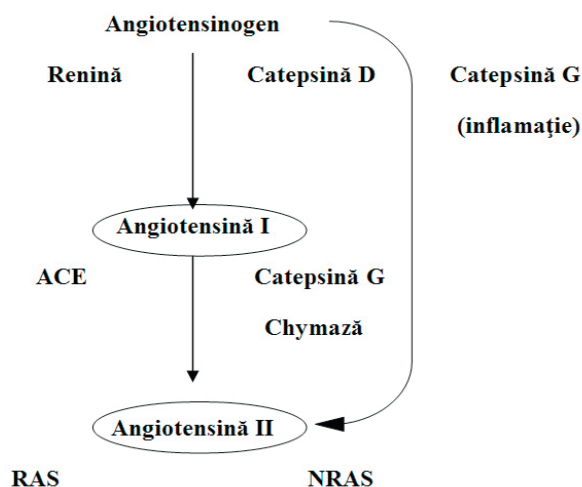


Fig. 2. Sistemul renină angiotensină reprezentat conform datelor din literatură [14,16]: RAS - renin angiotensin system; NRAS - non renin angiotensin system.

Activarea sistemului renină-angiotensină prin intervenția unor proteaze provenite din celule implicate în inflamație sau în reacții inflamator alergice sugerează că astfel de reacții ar putea duce la eliberarea de angiotensină II. Pe de altă parte, expansiunea țesutului adipos în obezitate s-ar solda și cu înmulțirea celulelor producătoare de componente ale sistemului renină-angiotensină.

Angiotensina II exercită anumite efecte directe asupra vaselor sangvine constând în:

- vasoconstricție prin eliberarea de endotelină și noradrenalină, precum și prin diminuarea pe cale oxidativă a activității vasodilatatoare a NO (endothelial derived relaxing factor EDRF), producându-se astfel peroxinitrit (NOO⁻);

- inflamație prin activare NADH/NADPH oxidazei, generând anion superoxid și activând monocitele/macrofage cu eliberarea de citokine cum sunt TNF α , IL-6, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) și TGF β (transforming growth factor β);

- remodelare (restructurare) a peretelui vascular prin stimularea migrării, hipertrofiei și replicării celulelor musculare netede, prin generarea de glicoproteine în matricea extracelulară, precum și prin stimularea eliberării din monocite a unor metaloproteinaze cu rol în scindarea acestei matrici;

- tromboze, prin stimularea secreției de PAI-1 și activarea plachetelor sangvine.

S-a mai demonstrat că șoarecii genetici obezi (KKay mice) prezintă anomalii caracteristice sindromului metabolic incluzând obezitate, diabet și hipoadiponectinemie, precum și creșterea nivelului plasmatic de PAI. Astfel de animale prezentau și o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de apă oxigenată (H₂O₂), o caracteristică a stării de stres oxidativ. Blocarea receptorilor de tip I pentru

angiotensina II cu olmesartan (un blocant al receptorilor pentru angiotensină) a dus la scăderea radicalilor superoxid și la normalizarea adiponectinemiciei [17]. S-a considerat că eliberarea de angiotensină II determină generarea de radicali superoxid care duc la scăderea adiponectinei, scoțând din funcție un important factor de protecție contra dezvoltării sindromului metabolic. Ca urmare, generarea de angiotensină II ar duce și la perturbarea metabolismului, iar blocarea receptorilor pentru angiotensina II ar preveni efectele nocive [18]. În același sens s-a demonstrat că prin oprirea eliberării de angiotensină II, ca urmare a inhibării cu captopril a enzimei de conversie (ACE), se limitează extinderea leziunilor aterosclerotice la șoarecii cu deficit genetic de apolipoproteină E, aceste animale fiind susceptibile la dezvoltarea aterosclerozei dacă sunt hrănite cu o dietă bogată în lipide. S-a putut apoi demonstra că angiotensina II, acționând pe receptori de tip AT-1 din monocite, produce o activare a acestor celule care devin mai adezive la endoteliu și pătrund în peretele arterial, inițiind aterogeneza [19].

Complicații trombotice ale obezității

Incidența sporită a complicațiilor trombotice survine la subiecții cu obezitate viscerală, hipertrigliceridemie sau cu diabet de tip 2 își găsesc explicația în inhibarea fibrinolizei cauzată de creșterea nivelului plasmatic de inhibitor al activatorului plasminogenului [8,20], precum și a factorului XIII al coagulării [21,22]. La încetinirea fibrinolizei se adaugă hipercoagulabilitate, constând din creșterea nivelelor plasmatice de factori VII și VIII ai coagulării și de fibrinogen [23]. O contribuție importantă la dezvoltarea unei stări protrombotice la bolnavii diabetici este dată de glicarea in vivo a fibrinogenului, având drept consecință o reducere a fixării plasminogenului și a activatorului acestuia (t-PA) în rețeaua de fibrină glicată, dar favorizând legarea α 2 inhibitorului plasminei în cheag. Ca urmare, are loc atât o reducere a generării de plasmină, cât și o creștere a rezistenței cheagului de fibrină la acțiunea plasminei [24]. O constatare aparent surprinzătoare a fost creșterea agregabilității plachetare induse de ADP în condițiile unor nivele plasmatice ridicate de leptină survenind la pacienții obezi. S-a dedus că, spre deosebire de centrul din hipotalamus rezistent la semnalul dat de leptină, plachetele sangvine nu sunt rezistente, ci dimpotrivă, devin mai susceptibile la agenții agreganți așa cum este ADP [25,26].

Afectarea rinichilor în obezitate

Primul semn de afectare a rinichilor la pacienții obezi este microalbuminuria, iar progresiunea leziunilor spre glomerulopatie cu sau fără focare de glomeruloscleroză decurge într-o oarecare măsură paralel cu accentuarea anomaliilor caracteristice sindromului metabolic (dislipidemie aterogenă, intoleranță la glucoză, inflamație mocnită, hipertensiune). S-au depistat însă aspecte

histopatologice de glomeruloscleroză în cazuri de obezitate patologică neînsoțită de hipertensiune și diabet. La dezvoltarea leziunilor renale contribuie citokinele proinflamatorii eliberate din țesutul adipos visceral, ducând la stres oxidativ și disfuncție endotelială, precum și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și starea protrombotică. Un mecanism patogen mai particular se dezvoltă în legătură cu litiaza renală mai frecventă la subiecții obezi, datorită eliminării unei urini mai acide și mai bogate în acid uric, oxalați și calciu. Nefropatia diabetică constituie forma cea mai severă a suferinței renale apărută la subiecții obezi și diabetici, iar această stare patologică evoluează rapid spre stadiul terminal al insuficienței renale [27]. În articolul mai sus citat, colecitivul de autori, incluzând polonezi, germani și slovaci, doritori să atragă atenția autorităților asupra importanței problemei, nu uită să amintească că această boală a fost cauza decesului unor politicieni de frunte ca Iuri Andropov (președinte al URSS), generalul Francisco Franco (Spania), Bruno Kreisky (cancelar al Austriei) și mareșalul Iosip Broz Tito (Iugoslavia).

Abordări terapeutice bazate pe progrese realizate în descifrarea mecanismelor patogene

Descifrarea unor mecanisme biochimice prin care se asociază obezitatea cu hipertensiunea arterială și cu ateroscleroza nu se limitează la importanța academică, având și un impact asupra orientării terapiei.

Nu avem cunoștință despre trialuri în care să fie evaluat posibilul efect terapeutic al inhibării 11β hidrosteroide dehidrogenazei (11β HSD). Există însă observații conform cărora terapia de limitare a activării și activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) exercită efecte favorabile. Pe lângă reducerea tensiunii arteriale, o astfel de terapie reduce proteinuria și întârzie evoluția unei boli renale spre insuficiență, ameliorând totodată sensibilitatea la insulină prin antagonizarea efectelor nocive ale angiotensinei II exercitate prin generarea unui stres oxidativ și a inflamației.

Așa cum se arată în figura 3, terapia adresată sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate interveni la mai multe nivele, respectiv inhibând enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II (de exemplu prin captopril) sau blocând receptorii pentru angiotensină II cu inhibitori specifici (sartani). Eficiența sporită a acționării la două nivele ale sistemului RAA, respectiv inhibarea enzimei de conversie (ACE) și blocarea receptorilor angiotensinei II cu blocanți specifici (angiotensin receptor blockers ARB) este controversată.

S-au obținut și inhibitori direcți ai reninei (de exemplu Aliskiren). De menționat că o blocare incompletă a RAAS nu previne un anumit grad de stimulare a secreției de aldosteron, iar efectele acestui mineralocorticoid pot fi limitate sau chiar anihilate de către analogii săi chimici (de exemplu spironolactona). Utilizarea unor astfel de

preparate implică însă riscul unei hiperpotasemii, mai ales în cazul bolnavilor cu un clearance mai redus. Ca urmare, o astfel de terapie se va efectua în condițiile unui control mai frecvent al potasemiei [28].

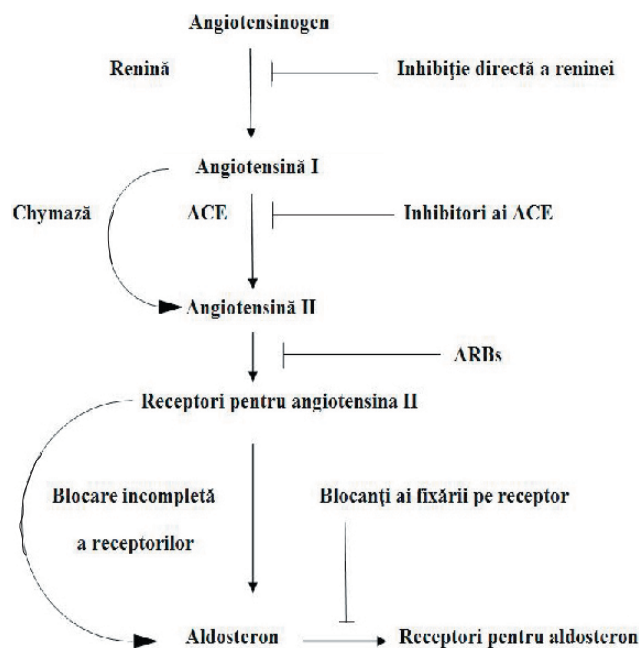


Fig. 3. Mecanisme de acțiune a terapiei de limitare a activării și acțiunii sistemului renină-angiotensină-aldosteron. ARBs – blocanți ai receptorilor pentru angiotensina II. Conform datelor din literatură [27,28] inhibitorii direcți ai reninei (aliskiren) sunt în stadiu de testare experimentală.

Utilizarea noilor abordări terapeutice se adaugă terapiei adecvate a dislipidemiei aterogene și de asigurare a controlului glicemic și nu ca substituție a acestor procedee încetățenite.

În concluzie, examinarea atentă a bolnavilor de către clinicienii cu spirit de observație poate sesiza și chiar stabili frecvența anumitor asocieri morbide, dar descifrarea mecanismelor prin care se ajunge la astfel de asocieri necesită studii susținute de laborator și cercetări experimentale, iar rezultatele obținute pot fi de folos în orientarea terapiei.

Bibliografie

1. Moga A, Pitea P, Cofaru D, Simplăceanu A. Contribuții la studiul etiopatogenic al obezității. *Stud Cerc Med Cluj* 1959; 10: 165-179
2. Moga A, Cofaru D, Pitea P, Argintaru D. Rolul unor factori endocrini și nervoși în etiopatogenia aterosclerozei. *Stud Cerc Med Cluj* 1961; 12: 77-91
3. Moga A, Pitea P, Cofaru D. Corelații clinice și etiopatogenetice în boala hipertensivă. *Stud Cerc Med Cluj* 1963; 14:13-21
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human diseases (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev Med* 1993; 44:121-131
5. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia

and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A):18B-25B

6. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443-477

7. Wajchenberg BL, Gianella-Netto D, Da Silva MER, Santos RF. Depot - specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002; 34:612-621

8. Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, Juhan Vague I. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1262-1268

9. Brudașcă I, Cucuianu M. Pathogenic role of abnormal fatty acids and adipokines in the portal flow. Relevance for metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis. *Rom J Int Med* 2007; 45:149-157

10. Desbriere R, Vuaroqueaux V, Achard V, Boullu-Ciocca S, Labuhn M, Dutour A, Grino M. 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is oncreased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients. *Obesity* 2006; 14(5): 794-798

11. Marks V. Adrenal cortex in Williams and Marks (Editors). *Biochemistry in clinical practice*. William Heinemann Medical Books Ltd. London 1983; 616-632

12. Walters G. Disorders of fluid and electrolyte balance. in Williams and Marks (Editors). *Biochemistry in clinical practice*. William Heinemann Medical Books Ltd. London 1983; 1-23

13. Ganong WF. Origin of angiotensin II secreted by cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205:213-219

14. Karlsson C, Lindell K, Otosson M, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83:3925-3929

15. Mallow H, Trindl A, Löffler G. Production of angiotensin II receptor type one (AT1) and type two (AT2) during the differentiation of 3T3 -L1 preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000; 32: 500-503

16. Dzau VJ. Theodore Cooper lecture. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37:1047-1052

17. Kurata A, Nishizawa H, Kihara S, Maeda N, Sonoda M,

Okada T et al. Blockade of angiotensin II type 1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. *Kidney International* 2006; 70:1717-1724

18. Suzuki H, Eguchi S. Adiponectin versus angiotensin II: key pathological role of their misbalance. *Kidney International* 2006; 70:1678-1679

19. AbdAlla S, Lother H, Langer A, Faramawy Y, Quitterer U. Factor XIII A transglutaminase crosslinks AT1 receptor dimers of monocytes at the onset of atherosclerosis. *Cell* 2004; 119:343-354

20. Cucuianu M, Lanczek M, Roman S. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in obese men and obese women. *Rev Roum Med Int* 1993; 31(3):183-192

21. Cucuianu M, Miloszewski K, Poruțiu D, Losowsky MS. Plasma and platelet factor XIII in hyperlipidemia. *Thromb Haemost* 1976; 36:542-550

22. Mansfield MW, Kohler HT, Ariens RAS, Cormack LJ, Grant PJ. Circulating leveles of coagulation factor XIII in subjects with type II diabetes and in their first degree relatives. *Diabetes Care* 2000; 23:703-705

23. Coca M, Cucuianu M, Hâncu N. Effect of abdominal obesity on prothrombotic tendency in type 2 diabetes. Behavior of clotting factors VII and VIII, fibrinogen and von Willebrand factor. *Rom J Int Med* 2005; 43(12):9-21

24. Dunn EJ, Philippou H, Ariens RAS, Grant PJ. Molecular mechanisms involved in the resistance of fibrin to clot lysis by plasmin. *Diabetologia* 2006; 49:1071-1080

25. Dellas C, Schaffer K, Rohm I, Lankeit M, Ellrott T, Faustin V, Riggert J, Hasenfuss G, Konstantinides S. Absence of leptin resistance in platelets from obese individuals may contribute to the increased thrombosis risk in obesity. *Thromb Haemost* 2008; 100: 1123-1129

26. Corsonello A, Corica F. Leptin, obesity and platelet responsiveness: another piece in the puzzle. *Thromb Haemost* 2008; 100: 960-961

27. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Renal nutrition* 2006; 16:216-223

28. Avancini Caramoni ML, Rossing P, Mauer M. Diabetic nephropathy in Jameson and De Groot (editors). *Endocrinology* 2010; 999-1030