

БИОМАРКЕРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Г.В. Демиденко

Харківський національний медичний університет

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки (зав. - проф. Т.В. Ащеулова)

Реферат

Мета - вивчення активності цитокінів у хворих на гіпертонічну хворобу із надмірною масою тіла залежно від особливостей ремоделювання лівого шлуночка.

Матеріал і методи. Обстежено 152 пацієнтів, хворих на ГХ віком від 30 до 80 років. Хворих поділено за відносною товщиною стінок лівого шлуночка. Застосовували стандартні загально-клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження. Антропометричні дослідження включали: вимірювання зросту (см), маси тіла (кг), розрахунок індексу маси тіла та вимірювання окружності талії. Для контролю вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом. Як інформаційний метод характеристики довготермінового глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну відповідно до реакції з тіобарбітуровою кислотою. За допомогою імуноферментного методу визначали рівень інсуліну із використанням набору фірми "DRG Instruments GmbH" (Німеччина). Інсулінорезистентність оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance). Визначення рівню онкостатину M проводили імуноферментним методом із використанням набору реагентів RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit, RayBiotech, Inc. Для визначення рівню інтерлейкіну-6 застосовували набір реагентів ІНТЕРЛЕЙКІН-6-ІФА-БЕСТ, ("Вектор-Бест" Росія, Новосибірськ). Ультразвукове дослідження серця проводили на медичному автоматизованому діагностичному комплексі "Radmir" у M- і B-режимах відповідно до рекомендації Європейської та Української асоціацій ехокардіографів. Статистичне опрацювання отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики із використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як $(M \pm m)$, де M - як середнє значення показника, m - стандартна похибка. Вірогідність розбіжностей між показниками визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента. Для дослідження взаємозв'язку між показниками провели кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати й обговорення. Найбільша кількість пацієнтів мала незначні зміни товщини стінок лівого шлуночка. За вислідами дослідження, ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу асоціювалося із тривалістю хвороби та рівнем артеріального тиску. Пацієнти із гіпертонічною хворобою та потовщенням відносної товщини стінок лівого шлуночка характеризувалися вірогідно вищими значеннями онкостатину M та інтерлейкіну-6 порівняно із пацієнтами без гіпертрофії

відносної товщини стінок лівого шлуночка. При кореляційному аналізі виявлено позитивну залежність між онкостатином M, інтерлейкіну-6 та систолічним й діастолічним тиском, антропометричними параметрами та показниками ремоделювання міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу.

Висновки. Результати дослідження свідчать про залучення онкостатину M та інтерлейкіну-6 до процесів ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу із надмірною масою тіла.

Ключові слова: біомаркери, ремоделювання міокарду лівого шлуночка, гіпертонічна хвороба, надмірна маса тіла

Abstract

BIOMARKERS OF LEFT VENTRICLE REMODELING IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

G.V. DEMYDENKO

National Medical University in Kharkiv

The **aim** of our investigation was studying of cytokines activity in overweight patients with essential hypertension depending on peculiarities of left ventricle remodeling.

Material and Methods. 152 patients were examined. Age 30-80. The patients were sorted according to relative wall thickness. Standard clinical, laboratory and instrumental methods were used. Anthropometric measurements include: measurement of height (cm), weight (kg), calculation of body mass index and waist circumference. For carbohydrate metabolism evaluation the fasting glucose, glycosylated haemoglobin, fasting insulin "DRG Instruments GmbH" (Germany) were used. Insulin resistance was evaluated according HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) calculation. Oncostatin M was investigated by ELISA, RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit, RayBiotech, Inc. For interleukin-6 measurement the ІНТЕРЛЕЙКІН-6-ІФА-БЕСТ (Russia) kit was used. Ultrasound investigation was done using medical automatic diagnostic complex "Radmir" in M- and B-regimens according to European and Ukrainian Associations of Echocardiography. Statistical calculation was done by Statistica 6.0. program pack. Results are represented as $(M \pm m)$, where M - average mean, m - standard error. Significance of differences was discovered by Students' t-criterium. Correlations were calculated by Pierson (r) rank.

Results and Discussion. The majority patients had moderate relative wall thickness. According to our investigation, left ventricular remodeling was developed according to anamnesis of the disease and systolic arterial pressure.

Patients with increased relative wall thickness were characterized by significantly higher levels of oncostatin M and IL-6 comparing to ones with normal relative wall thickness. Correlation analysis showed positive relationship of oncostatin M, IL-6 and systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, anthropometric measurements and parameters of left ventricular remodeling in patients with essential hypertension.

Conclusion. Results of our investigation showed involvement of oncostatin M, IL-6 in process of left ventricular remodeling in overweight patients with essential hypertension.

Keywords: *biomarkers, left ventricular remodeling, hypertension, excessive body weight*

Вступ

Ремоделювання міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) є фактором наростання та несприятливого перебігу захворювання. На процес формування структурно-функціональних змін міокарду у хворих на ГХ впливає не тільки факт стійкого та тривалого підвищення артерійного тиску (АТ), а й низка інших факторів, таких як: порушення вуглеводного обміну, надмірна маса тіла, активація цитокінів, адипокінів, факторів зросту, ендотелійна дисфункція, дисліпідемія [1]. Складні механізми, які відповідають за структурні ремоделювання міокарду, та сприяють еволюції аж до серцевої недостатності у хворих на ГХ з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), вимагають від лікарів використання всебічного підходу для короткотермінової й довготермінової стратифікації ризику, оцінки прогнозу пацієнтів [3].

Дискутується роль імунного запалення у процесі ремоделювання міокарду. На сучасному етапі найбільш перспективними маркерами порушень процесів імунорегуляції при запальних процесах визнаються цитокіни. Онкостатин М (ОСМ) є представником сімейства прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Цитокіни цього підкласу реалізують свій біологічний вплив через специфічну внутрішньоклітинну структуру, якою є гетеродімерний рецептор глікопротеїн 130, що здатен активувати внутрішньоклітинний сигнальний механізм у поєднанні з рецептором чинника пригнічення лейкозу, направлений на стимуляцію янускінази I і II типу, а також тирозинкінази [9, 10].

Біологічні ефекти онкостатину М різноманітні, і беруть участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах, а саме запалення, кровотворення, тканинні реконструкції, розвитку і

зростання клітин. Дослідження на тваринах продемонстрували, що цитокіни сімейства ІЛ-6, беруть участь у формуванні гіпертрофії серця (активація гр 130-рецепторів у клітинах серця людини призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів) та у захисті кардіоміоцитів від апоптозу [3, 6]. ІЛ-6 і ОСМ, шляхом активізації інгібітора активатора плазміногена-1 (РАІ-1) у кардіоміоцитах, астрочитах і ендотелійних клітинах, можуть сприяти збільшенню ризику серцево-судинних ускладнень [4, 6]. Загалом, можна дійти до висновку, що концентрація ІЛ-6 та ОСМ у плазмі крові демонструє прийнятний рівень чутливості і специфічності для ідентифікації пацієнтів із надмірним кардіоваскулярним ремоделюванням. Біохімічні маркери можуть також допомогти виявити пацієнтів із ГЛШ без клінічних ознак гіпертонічної хвороби серця, і надати інформацію про необхідність агресивнішої терапії на різних стадіях захворювання.

У зв'язку із цим, метою нашого дослідження було вивчення активності цитокінів у хворих на ГХ залежно від особливостей ремоделювання ЛШ.

Обстежено 152 пацієнтів, хворих на ГХ віком від 30 до 80 років. Критеріями виключення були: вторинна АГ; порушення серцевого ритму; порушення АВ-провідності; декомпенсовані захворювання печінки (АСТ, АЛТ вище за норму у 3 рази); серцева недостатність вища за II функціональний клас (за Нью-Йоркською класифікацією); інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; інфекційні та онкологічні захворювання. АТ вимірювали у положенні пацієнта сидячи після 5 хвилинного відпочинку. Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеню АГ проведено згідно із критеріями Європейського товариства гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) [7].

Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із ліктьової вени вранці натще, не раніше, ніж після 12-годинного голодування. Антропометричні дослідження включали: вимірювання зросту (см), маси тіла (кг) з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (м^2)$ та вимірювання окружності талії (ОТ).

Для контролю вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали вміст

глюкози глюкозооксидазним методом, згідно із яким реакцію оцінювали за ступенем забарвлення хіноліном рідини, інтенсивність якого пропорційна створеному при окисленні глюкози глюкооксидазою пероксиду водню. Як інформаційний метод характеристики довготермінового глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), відповідно до реакції з тіобарбітуровою кислотою. За допомогою імуноферментного методу визначали рівень інсуліну із використанням набору фірми "DRG Instruments GmbH" (Німеччина). IP оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance): концентрація інсуліну (мкОД/мл) \times глюкоза натщесерце (ммоль/л) /22,5.

Визначення рівню онкостатину M проводили імуноферментним методом на аналізаторі FaxStart (США) із використанням набору реагентів RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit, RayBiotech, Inc., що призначений для кількісного визначення онкостатину M людини у плазмі, сироватці і культуральних рідинах. Для визначення рівню ІЛ-6 був застосований набір реагентів ІНТЕРЛЕЙКІН-6-ІФА-БЕСТ, ("Вектор-Бест" Росія, Новосибірськ), що призначений для кількісного визначення ІЛ-6 людини у плазмі, сироватці і культуральних рідинах.

Ультразвукове дослідження серця проводили на медичному автоматизованому діагностичному комплексі "Radmir" (модель ТИ628А) у М- і В-режимах, відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації ехокардіографів [2, 5]. Вимірювали наступні лінійні показники лівого шлуночка: кінцеводіастолічний розмір (КДР, см), товщина міокарда задньої стінки у діастолу (ТМЗС, см), кінцевосистолічний розмір (КСР, см), товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу (ТМШП, см). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) обчислено відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації ехокардіографів. Лінійні показники та ММЛШ проіндексовано до показника площі поверхні тіла. Показник відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ), що більш інформаційно характеризує геометричні зміни ЛШ, обчислювали за формулою: $ВТСЛШ = (ТМШП \cdot ТМЗС) / КДР$.

Статистичне опрацювання отриманих вислідів проведено стандартними методами ва-

ріаційної статистики із використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як $(M \pm m)$, де M - як середнє значення показника, m - стандартна похибка. Вірогідність розбіжностей між показниками визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента. Для дослідження взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати й обговорення

Для досягнення мети, відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації ехокардіографів, проведено поділ та аналіз показників ультразвукового дослідження серця згідно тяжкості порушень центральної кардіогемодинаміки - від незначних до виразних. Із метою встановлення особливостей ремоделювання міокарду ЛШ, хворих поділено відповідно до класифікації за ВТСЛШ (табл. 1). Найбільша кількість пацієнтів мала незначні зміни ВТСЛШ. Враховуючи те, що хворі на ГХ у цій вибірці мали першу та другу стадію ГХ, найменша група пацієнтів становила групу із виразними змінами ВТСЛШ.

При порівнянні отриманих вислідів хворих із незначними порушенням з показниками пацієнтів, що є у межах референтних значень, встановлено вірогідні відмінності лінійних показників центральної гемодинаміки а також їх індексів, товщини стінок ЛШ. Чим виразніші зміни товщини стінок ЛШ спостерігали, тим значніші відмінності кардіогемодинаміки було виявлено. Зменшення таких параметрів, як кінцеві систолічні та діастолічні розміри та об'єми, УО, СІ, відбувалися пропорційно до потовщення стінок ЛШ, а також ММЛШ. Тож, переважанню тиском та об'ємом, у хворих на ГХ компенсується гіпертрофією міокарду ЛШ та підвищенням ФВ, що дозволяє підтримати УО та знизити силу скорочення та розтягнення міокарду.

Обстежені хворі у групах за віком вірогідно не відрізнялися (табл. 2). Встановлено кореляційну залежність віку з ІММЛШ ($r=0,44$, $p<0,05$). Проаналізовано результати антропометричного обстеження та параметри вуглеводного обміну у хворих, залежно від товщини ВТСЛШ. Встановлено, що при невірогідних відмінностях у зрості, хворі на ГХ з потовщенням ВТСЛШ вірогідно відрізнялися за масою тіла. Наявність

Таблиця 1

Показники центральної гемодинаміки згідно розподілу хворих на ГХ за значенням ВТСЛШ за виразністю порушень

Показник \ Ступінь виразності порушень	Хворі на ГХ (M±m)			
	0 Відсутні (n=42)	1 Незначні (n=44)	2 Помірні (n=37)	3 Виразні (n=29)
iКДР (см/м ²)	2,81±0,03	2,62±0,04*	2,51±0,03*^	2,38±0,03*#
iКДО (мл/м ²)	68,60±1,41	61,22±1,46*	57,88±1,33*	50,03±1,85*#
КСР (см)	3,38±0,04	3,20±0,07*	3,14±0,05*	2,74±0,08*#
iКСО (мл/м ²)	26,27±0,88	21,90±0,99*	20,50±0,84*	15,15±1,06*#
УО (мл)	76,85±2,05	74,66±2,54	73,12±2,34	67,07±3,10*
СІ (мл/м ²)	42,31±1,10	39,29±1,13	37,37±1,04	34,87±1,52*
ТЗСЛШ (см)	0,97±0,01	1,12±0,01*	1,22±0,08*^	1,32±0,03*#
ТМШП (см)	0,96±0,01	1,11±0,01*	1,22±0,01*^	1,31±0,02*#
ММЛШ (г)	182,86±4,59	212,72±8,24*	236,15±8,20*	237,98±12,42*
ІММЛШ (г/м ²)	100,64±2,50	111,46±3,29*	120,55±3,55*	123,75±5,98*
ВТСЛШ (см)	0,38±0,00	0,45±0,00*	0,50±0,00*^	0,58±0,06*#
ФВ (%)	61,69±0,94	64,33±1,30	64,61±1,14	69,78±1,67#

* - відмінності вірогідні (p<0,05) у порівнянні з групою 0; ^ - відмінності вірогідні (p<0,05) у порівнянні 1 та 2 груп; # - відмінності вірогідні (p<0,05) у порівнянні з групою 3

надмірною маси тіла та абдомінального ожиріння у хворих на ГХ супроводжувалася змінами товщини міокарду. Показники ОБ групи із незначними порушеннями вірогідно перевищували значення у групі з відсутніми змінами. ОТ в групах з наявністю потовщення ВТСЛШ вірогідно перевищувала показники групи хворих на ГХ з ВТСЛШ в межах референтних значень. У групі із відсутністю потовщення ВТСЛШ встановлені найвищі показники глюкози та індексу ІР - НОМА, але тривалість хвороби у цій групі є найменшою. Встановлено кореляційні зв'язки (p<0,05) маси тіла із iКДО (r=-0,57), УО (r=0,29), ТЗСЛШ (r=0,37), ТМШП (r=0,36), ММЛШ (r=0,50). Абдомінальне ожиріння впливає на розвиток ремоделювання міокарду, встановлено пряму

кореляційну залежність (p<0,05) ОТ з ТЗСЛШ (r=0,30), ТМШП (r=0,31), ММЛШ (r=0,37).

Рівень онкостатину М набагато перевищував (p<0,01) показники групи контролю (7,90±0,13). Найбільша активність онкостатину М встановлена в групах хворих з потовщенням ВТСЛШ. У загальній вибірці хворих на ГХ встановлений кореляційний зв'язок онкостатину М та ІЛ-6 (r=0,74, p<0,05). Також рівень ОсМ корелював із ОБ (r=0,74, p<0,05), САТ та ДАТ (r=0,43, та r=0,55, відповідно, p<0,05).

Рівень ІЛ-6 у групах хворих на ГХ майже у 10 перевищував показники групи контролю (2,58±0,13, p<0,01). Найбільшу активність цитокіну спостерігали у групі хворих із потовщенням ВТСЛШ. У загальній групі пацієнтів із ГХ рівень

Таблиця 2

Антропометричні дані та показники вуглеводного профілю у хворих на ГХ згідно розподілу за значенням ВТСЛШ

Показник \ Ступінь виразності порушень	Хворі на ГХ (M±m)			
	0 Відсутні (n=42)	1 Незначні (n=44)	2 Помірні (n=37)	3 Виразні (n=29)
Вік (роки)	55,15±1,35	55,75±1,46	59,41±1,26	59,20±1,63
Тривалість ГХ (роки)	6,06±1,01	9,70±1,53*	10,75±0,99*	12,14±1,25*
Маса (кг)	73,81±1,64	84,00±3,46*	86,58±2,27*	85,68±1,82*
Зріст (м)	1,67±0,01	1,65±0,01	1,67±0,01	1,64±0,01
ІМТ (кг/м ²)	29,71±0,61	30,77±1,15	31,62±0,82	31,38±1,12
ОТ (см)	95,32±2,04	104,64±3,22*	103,40±1,88*	101,24±2,36
ОБ (см)	106,71±1,76	112,28±2,39*	109,37±1,60	102,93±2,02
Глюкоза (ммоль/л)	7,13±0,56	6,73±0,76	6,26±0,44*	5,83±0,45*
Інсулін (мкОД/мл)	21,88±1,71	20,41±2,23	21,04±1,77	16,93±1,75
НОМА	7,46±1,16	6,45±1,29	6,02±1,06*	4,05±0,01*
HbA _{1c} (ммоль/л)	6,46±0,33	6,81±0,38	6,79±0,49	6,82±0,48
Онкостатин М, пг/мл	20,00±3,44	24,54±3,93*	27,53±2,43*	22,05±3,82
ІЛ6, пг/мл	15,28±1,68	20,76±4,49	20,01±1,61	20,85±4,51

* - відмінності вірогідні (p<0,05) у порівнянні з групою 0

ІЛ-6 ($p < 0,05$) корелював із ДАТ ($r = 0,53$), ММЛШ ($r = 0,45$, $p < 0,05$).

За результатами останніх досліджень виникло припущення про те, що онкостатин М може бути одним із модулаторів ремоделювання серця та серцевої недостатності, який індукує диференціювання кардіоміоцитів та прискорює втрату їх скоротливої здатності. Kubin T. вважає, що це відбувається через стимулювання до нерегулярного розташування скоротливих білків та через значне зниження кількості міофіламентів, що веде до повної втрати поперечної смугастості [4].

Онкостатин М утворює комплекс ліганд-рецептор $gp\ 130/LIFR$ на поверхні клітинних мембран і здійснює мітотичну і проліфераційну дію, що і є особливістю його біологічного ефекту. Встановлено, що експресія $gp\ 130$ і продукція цитокінів класу ІЛ-6, до якої належить онкостатин М, підвищується у відповідь на розтягнення стінки міокарду, збільшення його "жорсткості", а також може модулюватися широким спектром нейрогормонів і пептидів, таких як альдостерон, норадреналін, урокоргін і ангіотензин II. [8, 9, 10]. Розвиток гіпертрофії міокарду в основному викликається через STAT шлях (signal transducer and activator of transcription), тоді як антиапоптозична діяльність спрацьовує через мітогенний активовану протеїн кіназу (mitogen-activated protein kinase - MAPK), подвійні специфічні кінази MAPK (MEK1 та MEK5). Зв'язування лігандів із рецептором призводить до активації Янус-кінази (Januskinase JAK) і активації транскрипції STAT-шляху. Показано, що для реалізації свого фізіологічного потенціалу, онкостатин М також залучає різні вторинні сигнальні внутріклітинні системи, такі як ядерний фактор транскрипції NF- κ B. Результатом описаного каскаду є гіпертрофія та гіперплазія кардіоміоцитів. Гіпертрофічний ріст кардіоміоцитів провокує перехід компенсаторної стадії гіпертрофії міокарда в стадію декомпенсації [10, 11].

Висновки

1. За даними нашого дослідження, ремоделювання міокарду ЛШ у хворих на ГХ відбувалося відповідно до тривалості хвороби та рівня АТ.
2. Пацієнти з ГХ та потовщенням ВТСЛШ характеризувалися суттєво вищими значеннями онкостатину М та ІЛ-6 порівняно з пацієнтами без гіпертрофії ВТСЛШ.

3. При кореляційному аналізі виявлено позитивну залежність між онкостатином М, ІЛ-6 та систолічним й діастолічним тиском, антропометричними параметрами та показниками ремоделювання міокарду у хворих на ГХ.

Література

1. Hajer G.R., van Haefen T. W., Visseren F. L. J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29, 2959-2971.
2. Kovalenko V.M., Ivaniv U.A., Dolzhenko M.M., Deyak C.I., Potashev S.V., Nosenko N.M. Quantity evaluation of workgroup of heart chambers. Project of recommendations of workgroup in functional diagnostics of Ukrainian Cardiology Association and Ukrainian organization "Association of specialists in echocardiography". *Novosti meditsyni i farmatsyi (Kardiologiya)* 2011; 359: 12. Ukrainian (Коваленко В.М., Іванів Ю.А., Долженко М.М., Деяк С.І., Поташев С.В., Носенко Н.М. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації "Асоціація фахівців з ехокардіографії". *Новости медицины и фармации (Кардиология)* 2011; 359: 12).
3. Kovalyova O.N., Ambrosova T. M., Ashcheulova T.V., Demydenko G.V., Kochubiei O.A., Honchar O.V. Biomarkers of cardiovascular risk in arterial hypertension.: Kharkiv.: Planeta-print, 2014. - 165 p. Ukrainian (Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії / О.М. Ковальова, Т.М. Амбросова, Т.В. Ащеулова, Г.В. Демиденко, О.А. Кочубей, О.В. Гончарь //Харків :Планета-принт. - 2014. - 165 с.).
4. Kubin T. Pling J., Kostin S.: Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte differentiation and remodeling. *CellStemCell.* 2011, 9,420–432.
5. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf F. A., Foster E., Pellikka P. A., Picard M. H., Roman M. J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K. T., Sutton M. St. J., Stewart W.: Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiography* 2006, 7, 79-108.
6. Lijen R.H.: Angogenesis and obesity. *Cardiovasc. Res.* 2008, 78, 286-293.
7. Mancia G., Laurent S., Agabiti E.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertension* 2009, 27, 2121-2158.
8. Mathis S., Shoelson S.E.: Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat. Rev. Immunol* 2011; 11, 81.
9. Rega G., Kaun C., Demyanets S., Pfaffenberg S. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines Interleukin-6 and Oncostatin M in Human Adipose Tissue in Vitro and in murine adipose tissue in Vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27, 1587-1595.
10. Richard A.J., Stephens J.M.: The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function. *Biochim. Biophys. Acta* 2014; 1842, 431-439.
11. Sanches-Infantes D., White U.A., Elks C.M., Morrison R.E., Gimble J.M. Oncostatin M is produced in adipose tissue and is regulated in conditions of obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (2), 217-225.