

Czynnik martwicy nowotworu i adiponektyna w niewydolności serca

Tumor necrosis factor and adiponectin in heart failure

Anna Puskarska, Jerzy A. Głuszek

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Po raz pierwszy czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) zidentyfikowali Carswell i wsp. w 1975 roku. Jest to cytokina składająca się ze 157 aminokwasów. Istnieją dwa typy receptorów dla TNF- α : TNFR1 o masie molekularnej 55 kDa oraz TNFR2 o masie 75 kDa. Receptor TNFR1 znajduje się na większości komórek jądrzastych, natomiast TNFR2 występuje głównie na fibroblastach, komórkach śródbłonna, limfocytach, makrofagach, neutrofilach oraz tymocytach. Czynnik martwicy nowotworu wykazuje wielokierunkową aktywność biologiczną, taką jak działanie immunomodulacyjne, osteolityczne, pirogenne, prozapalne. Czynnik martwicy nowotworu może odgrywać ważną rolę w rozwoju niewydolności serca. Badania kliniczne i eksperymentalne wykazały występowanie wysokiego stężenia TNF- α w niewydolności serca, co prowadziło do nasilenia dysfunkcji lewej komory. Podawanie leków obniżających TNF- α nie spowodowało jednak poprawy u chorych z niewydolnością serca.

Adiponektyna jest syntetyzowana w adipocytach tkanki tłuszczowej, ma działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne. Obniżone stężenie adiponektyny stwierdza się u chorych z zespołem metabolicznym, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i w niedokrwieniu serca. Natomiast w niewydolności serca stężenie adi-

ponektyny jest zwiększone, koreluje ono ze stężeniem czynnika martwicy nowotworów oraz czynnikiem natriuretycznym. W niniejszej pracy dyskutuje się o przyczynach i znaczeniu zwiększonego stężenia adiponektyny u chorych z niewydolnością serca.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (1), 7–13

Słowa kluczowe: TNF- α , receptor dla TNF- α , cytokiny, niewydolność serca, adiponektyna

ABSTRACT

In 1975, Carswell et al. first identified TNF, a 157 amino acid cytokine. There are two types of TNF- α receptors: TNFR1 has a molecular weight of 55 kDa and TNFR2 has a molecular weight of 75 kDa. TNFR1 is present on most cells, TNFR2 is localized mostly on fibroblasts, endothelial cells, lymphocytes, macrophages, neutrophils and thymocytes. TNF- α has multidirectional biological activity that include immunomodulation and osteolytic, pyrogenic, proinflammatory function. Tumor necrosis factor may play an important role in the development of heart failure. Clinical and experimental trials has suggested that high levels of TNF- α occur in heart failure and lead to progression of left ventricular dysfunction. However treatment with drug decreased level of tumor necrosis factor did not lead to satisfactory effect in patients with heart failure.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy A. Głuszek
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: 61 85 49 090, e-mail: jerzygluszek@o2.pl

Adiponectin is produced by adipose tissue and has anti-atherogenic and anti-inflammatory effects. In patients with metabolic syndrome, diabetes, hypertension and ischemic heart disease adiponectin level in blood is decreased. In heart failure however level of adiponectin is increased and correlated with

TNF and natriuretic factor. Authors discuss causes and role of increased adiponectin level in patients with heart failure.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (1), 7–13

Key words: TNF- α , TNF receptor, cytokines, heart failure, adiponectin

WPROWADZENIE

Niewydolność serca jest jedną z najczęstszych chorób układu krążenia, a jej występowanie wzrasta w krajach uprzemysłowionych. Charakteryzuje się ona obniżoną tolerancją wysiłku fizycznego, zmęczeniem, kacheksją, objawami związanymi z niedostateczną perfuzją tkanek, retencją płynów, aktywacją neurohormonalną i reakcją zapalną. Niewydolność serca występuje średnio u 2–3% populacji, a częstość wzrasta z wiekiem i u osób po 75. roku życia stwierdza się ją u 8–10% osób. Dane te uzyskano na podstawie wyników badań epidemiologicznych przeprowadzonych głównie w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych. U osób młodszych niewydolność serca jest spotykana częściej u mężczyzn, co wynika z wcześniejszego występowania głównej przyczyny niewydolności serca — choroby wieńcowej. U osób w podeszłym wieku częstość występowania jest taka sama u kobiet i u mężczyzn. Nasilenie niewydolności serca charakteryzuje się aktywacją układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Stosownie leków z grupy β -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w leczeniu niewydolności serca hamuje niekorzystną dla układu krążenia przebudowę mięśnia sercowego, poprawia jakość życia, zmniejsza chorobowość i śmiertelność spowodowaną schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Ponadto inhibitory ACE zmniejszają parakrynne i autokrynne działanie noradrenaliny, aldosteronu, angiotensyny i wazopresyny. Te doniesienia pozwalają na podtrzymanie hipotezy neurohormonalnego mechanizmu odpowiedzialnego za wywołanie przewlekłej niewydolności serca. Pomimo tej terapii rokowanie chorych z niewydolnością serca jest nadal bardzo poważne i stale trwają badania pozwalające lepiej poznać patogenezę niewydolności serca i poszukiwania nowych bardziej skutecznych leków. Wiele prac eksperymentalnych i klinicznych poświęcono znaczeniu czynników zapalnych i cytokin w rozwoju niewydolności serca. Szczególną uwagę zwrócono na czynnik martwicy guza (TNF, *tumor necrosis factor*) i adiponektynę. Stężenie obu związków istotnie wzrasta w surowicy krwi i znacznie pogarsza rokowanie u chorych z niewydolnością serca. W przeszłości łączono wielkie nadzieje z podawaniem antagonistów czynnika martwicy nowotworów w leczeniu niewydolności serca. Wiadomo było również, że niskie stężenie adiponektyny pogarsza rokowanie chorych z niedokrwieniem serca i cukrzycą. Ostatnio wykazano, że w niewydolności serca sytuacja jest odwrotna i wysokie stężenie adiponektyny współlistnieje z ciężkim stanem zaawansowanej niewydolności krążenia. Udowodniono również, że stężenie TNFi adiponektyny u chorych z niewydolnością serca wykazuje wysoką, statystycznie istotną, dodatnią korelację [1].

gólną uwagę zwrócono na czynnik martwicy guza (TNF, *tumor necrosis factor*) i adiponektynę. Stężenie obu związków istotnie wzrasta w surowicy krwi i znacznie pogarsza rokowanie u chorych z niewydolnością serca. W przeszłości łączono wielkie nadzieje z podawaniem antagonistów czynnika martwicy nowotworów w leczeniu niewydolności serca. Wiadomo było również, że niskie stężenie adiponektyny pogarsza rokowanie chorych z niedokrwieniem serca i cukrzycą. Ostatnio wykazano, że w niewydolności serca sytuacja jest odwrotna i wysokie stężenie adiponektyny współlistnieje z ciężkim stanem zaawansowanej niewydolności krążenia. Udowodniono również, że stężenie TNFi adiponektyny u chorych z niewydolnością serca wykazuje wysoką, statystycznie istotną, dodatnią korelację [1].

CZYNNIK MARTWICY NOWOTWORÓW

Pierwsze doniesienia o tym, że TNF- α może uczestniczyć w rozwoju niewydolności serca, pochodzą z 1990 roku, kiedy Levine i wsp. [2] wykazali, że stężenie TNF- α w osoczu jest podwyższone u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i kacheksją. Wzrost produkcji TNF- α wiąże się bezpośrednio ze stopniem nasilenia objawów niewydolności serca oraz z pogorszeniem się klasy czynnościowej według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) [3].

Po raz pierwszy TNF zidentyfikowali Carswell i wsp. w 1975 roku i okazał się identyczny z kachektyną wyizolowaną 10 lat później [4]. Związek ten jest syntetyzowany jako prohormon składający się z 233 aminokwasów. Czynnik martwicy nowotworów to jedna z głównych cytokin odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. Reguluje różnicowanie i wzrost komórek [5, 6]. Jest kodowany przez gen zlokalizowany w segmencie 6p23-6p12 na chromosomie 6 [7, 8]. Występuje w dwóch formach: pierwsza jako białko błonowe typu II o masie cząsteczkowej 26 kDa oraz w formie wydzielniczej, która powstaje po odłączeniu peptydu od formy błonowej. Pierwszorzędowa struktura dojrzała-

go TNF- α składa się ze 157 aminokwasów [9, 10]. W obu formach TNF- α jest homotrimerem, wytwarzanym głównie przez makrofagi i monocyty. Za jego sekrecję są odpowiedzialne również limfocyty T i naturalne komórki cytotoxiczne (NK, *natural killer*), granulocyty, mastocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, astrocyty oraz miocyty mięśni gładkich [11]. W stanach patologicznych TNF- α może być wydzielany przez komórki niektórych nowotworów, na przykład raka sutka, jajnika, nerki, trzustki, czerniaka, przewlekłej białaczki limfatycznej B-komórkowej [12]. Silnym bodźcem do wytwarzania TNF- α jest lipopolisacharyd ([LPS, *lipopolysaccharide*] endotoksyna), interferon γ , prostaglandyna E2 [13]. Najsilniejszym inhibitorem jest toksyna botulinowa typu D [14]. Czynniki martwicy nowotworu α to plejotropowa cytokina; mechanizm działania na komórki docelowe jest wielokierunkowy, ponieważ receptory TNF są obecne na powierzchni prawie każdej komórki posiadającej jądro komórkowe. Istnieją dwa typy receptorów dla TNF- α . Receptor TNFR1 znajduje się na większości komórek jądrzastych [15]. Receptor TNFR2 występuje na fibroblastach, limfocytach, makrofagach, komórkach śródbłonna i tymocytach [16]. W zależności od tego, który z receptorów zostanie aktywowany, dochodzi do przeciwstawnych reakcji, na przykład do proliferacji komórki docelowej lub apoptozy. Przy końcu C łańcucha wewnątrzkomórkowej domeny TNFR1 znajduje się tak zwana domena śmierci, fragment składający się z 80 aminokwasów. W wyniku przyłączenia TNF- α do receptora TNFR1 następuje aktywacja domeny śmierci, co może prowadzić do apoptozy komórki [17, 18]. Receptor TNFR2 łączy się z zależnym od TNF czynnikiem aktywującym 2 (TRAF), aktywuje czynnik jądrowy κ B (NF- κ B, *necrosis factor κ B*), co zapewnia przeżycie komórki [5, 18].

Czynnik martwicy nowotworu α wraz z innymi czynnikami (interleukiną 2 [IL-2, *interleukin 2*], IL-6) stymuluje powstawanie i różnicowanie limfocytów B, T, limfocytów NK. W procesach zapalnych wzmacnia cytotoxiczność makrofagów, komórek NK, eozynofiliów, pobudza czynność fagocytarną neutrofilów. Zwiększa ekspresję cząsteczek adhezji międzykomórkowej (ICAM-1, *intercellular cell adhesion molecule 1*), cząsteczek adhezji śródbłonna naczyniowego (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*), selektyny. Stymuluje syntezę IL-1, IL-6, prostaglandyn, leukotrienów. Czynniki te wykazują właściwości przeciwnowotworowe dzięki pobudzeniu apoptozy oraz powstrzymaniu proliferacji komórek nowotworowych, uaktywnieniu wykrzepiania w obrębie naczyń guza oraz przez hamowanie angioge-

nezy [4, 6, 19]. Cytokina ta pełni także istotną funkcję metaboliczną. Hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej, karboksylazy acetylo-CoA w tkance tłuszczowej [20]. Zwiększa stężenie leptyny, co może prowadzić do powstania oporności na działanie insuliny [6, 20].

W kilku badaniach wykazano korelację między wzrostem stężenia TNF- α a wzrostem śmiertelności. W innych badaniach udowodniono bezpośredni związek pogarszania się klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA wraz ze wzrostem stężenia receptorów dla TNF- α (sTNFR-1, sTNFR-2). W publikowanych badaniach stwierdzono, że za postęp i rozwój niewydolności serca są odpowiedzialne między innymi wytwarzane w nadmiarze cytokiny, zwłaszcza TNF- α i interleukina [21]. Czynniki martwicy nowotworu α może wywoływać dysfunkcję i przebudowę lewej komory, zaburzenia metaboliczne mięśnia sercowego, kardiomiopatię, ekspresję genów płodowych. Ponadto nasila stres oksydacyjny, odpowiada za aktywację procesu apoptozy, może powodować dysfunkcję śródbłonna oraz postęp zmian miażdżycowych w naczyniach, zaburzając syntezę tlenu azotu, nasilenie stresu oksydacyjnego oraz uruchomienie procesu apoptozy [22]. Aktualnie są prowadzone badania oceniające rolę TNF- α oraz IL-1 i IL-6 w chorobach układu krążenia. W badaniach przeprowadzonych na dorosłych kotach i szczurach dowiedziono, że niskie stężenie TNF- α może powodować krótkotrwały efekt protekcyjny przeciwko schorzeniom myokardium [23], natomiast wysokie stężenie TNF- α wpływa szkodliwie na funkcję serca. Ostatnie badania eksperymentalne sugerują, że TNF- α nie powoduje bezpośrednio niewydolności serca, ale prowadzi do progresji już istniejącej niewydolności serca [20]. W warunkach eksperymentalnych udowodniono, że TNF- α jest zdolny do modulacji funkcji kardiowaskularnej poprzez takie mechanizmy, jak rozprężenia receptora β i cyklazy adenylowej, pobudzenia programu genów płodowych, zaburzenia procesów energetycznych i mitochondrialnych, co prowadzi do dysfunkcji i remodelingu lewej komory, zaburzenia metabolizmu miokardium i kacheksji. Ponadto TNF- α bierze udział w produkcji innych cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-1, które nasilają powodowane przez TNF- α zaburzenia metaboliczne mięśnia sercowego. Czynniki martwicy nowotworu α potęguje proces apoptozy w kardiomiocytach poprzez aktywację sfingomielinazy. Apoptoza może być główną przyczyną nasilenia niewydolności serca. Na podstawie powyższych przesłanek patofizjologicznych uzasadniona wydawała się terapia niewydolności serca leka-

mi obniżającymi stężenie TNF- α — etanerceptem, infliximabem i pentoksyfiliną.

Etanercept jest lekiem immunosupresyjnym, dimerem chimerowego białka, stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF (TNFR2/p75) wiążącej się z zewnątrzkomórkowymi ligandami z domeną Fc ludzkiej IgG1. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR, co sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny [24]. Etanercept znalazł zastosowanie między innymi w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, ponieważ istotnie zmniejsza obrzęki i bolesność stawów. Podaje się go również w leczeniu chorych z czynnym i postępującym łuszczykowym zapaleniem stawów, z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, z łuszczyką zwykłą, przewlekłym wielostawowym młodzieńczym zapaleniu stawów.

Infliximab jest chimerowym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do rozpuszczalnej i transbłonowej postaci ludzkiego TNF- α . Hamuje aktywność biologiczną TNF- α . Infliximab znalazł zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w celu zmniejszenia jego czynnych objawów. Ponadto jest wykorzystywany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a także umiarkowanej lub ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej. W przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych na transgenicznym myszku udowodniono, że infliximab poprawiał funkcję lewej komory oraz ograniczał częstość występowania niewydolności serca [25]. Jednak badanie *Anti TNF-alfa Therapy Against Chronic Heart failure (ATTACH)* wykonane wśród małej grupy 150 pacjentów z wykorzystaniem infliximabu w dawce 10 mg/kg przerwano przedwcześnie z powodu znacznego wzrostu wskaźnika umieralności i częstości hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca [26].

Pentoksyfilina hamuje produkcję TNF- α . Przeprowadzone małe badania z pentoksyfiliną przyniosły obiecujące wyniki.

W celu oceny wpływu **etanerceptu** na przebieg niewydolności serca przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania. Pierwsze badanie obejmujące ponad 1000 chorych z niewydolnością serca, *Research into Etanercept Cytokine antagonism in Ventricular dysfunction (RECOVER)*, wykonano w Europie, Izraelu, Nowej Zelan-

dii i Australii, drugie badanie, *Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RENAISSANCE)*, przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych. Badania te różniły się jedynie dawką podawanego etanerceptu. W badaniu RECOVER pacjentów przydzielono metodą randomizacji do grupy przyjmującej placebo albo lek w dawce 25 mg raz lub 2 razy w tygodniu. W badaniu RENAISSANCE chorych przydzielono metodą randomizacji do grupy otrzymującej placebo albo lek w dawce 25 mg 2 lub 3 razy w tygodniu. Do badań włączono chorych w wieku 18–85 lat ze skurczową niewydolnością serca i frakcją wyrzutową mniejszą lub równą 30%, leczonych inhibitorem ACE, stabilną dawką diuretyku, β -adrenolitykiem i/lub spironolaktonem przynajmniej przez 3 miesiące. Czynniki wykluczające z badania były ostre infekcje na przełomie ostatniego miesiąca, zabiegi kardiologiczne, ostry zawał serca, przebyty lub planowany zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego.

W badaniu RECOVER w grupie przyjmującej placebo stan pacjentów pogorszył się u 40%, u 42% nie zmienił się, a u 18% pacjentów nastąpiła poprawa. W grupie leczonej stan pacjentów pogorszył się u 28%, u 42% nie uległ zmianie, u 30% nastąpiła poprawa. W badaniu RENAISSANCE w grupie otrzymującej placebo stan pacjentów pogorszył się u 25%, u 55% nie uległ zmianie, a u 20% nastąpiła poprawa. W grupie leczonej stan pogorszył się u 17%, u 53% nie uległ zmianie, u 30% nastąpiła poprawa.

W badaniu RENAISSANCE działania niepożądane (infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, biegunka, ból w klatce piersiowej, zapalenie oskrzeli, ból głowy, objawy grypopodobne, kaszel, zaparcia) występowały u ponad 10% pacjentów. Działania niepożądane w badaniu RECOVER występowały u ponad 5% pacjentów — zapalenia górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, ból w klatce piersiowej, ból brzucha, dławica piersiowa, objawy grypopodobne, nasilony kaszel oraz duszność.

Badania RECOVER i RENAISSANCE przerwano przedwcześnie z powodu braku skuteczności. Nie poznano powodu niedostatecznej korzyści działania etanerceptu, chociaż istnieje kilka hipotez na ten temat. Według jednej z nich cytokiny prozapalne nie odgrywają tak szkodliwej roli w patofizjologii niewydolności serca, o jaką są podejrzewane. Drugą hipotezą zakłada, że dawka użytego etanerceptu była niedostateczna do zneutralizowania krążącego stężenia TNF- α i/lub stężenia TNF- α obecnego w mięśniu sercowym. Wreszcie, według trzeciej hipotezy,

pozostałe czynniki prozapalne, które odgrywają ważną rolę w niewydolności serca (IL-1, IL-6), nie zostały wystarczająco zneutralizowane.

ADIPONEKTyna

Adiponektyna jest peptydem zbudowanym z 244 aminokwasów syntetyzowaną w adipocytach [27]. Znana jest również pod nazwami Adp, Acrp30, AdipoQ, APM1. Należy do hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Została odkryta w 1995 roku przez Scherera, który pierwszy raz opisał cDNA kodujące białko Acrp30. Adiponektyna w najwyższym stężeniu występuje w krążeniu, stanowiąc około 0,05% białek surowicy krwi. Swoje działanie fizjologiczne wywołuje poprzez 2 receptory: AdipoR1, który występuje głównie w mięśniach szkieletowych, a także w sercu, nerce, mózgu, wątrobie, wyspach beta trzustki i makrofagach. Natomiast drugi receptor, AdipoR2, najczęściej występuje w wątrobie, mięśniach szkieletowych i wyspach beta trzustki [28–31]. Adiponektyna wpływa na metabolizm glukozy i lipidów oraz na procesy zapalne. Wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe poprzez hamowanie reakcji zapalnej w komórkach śródbłonna naczyń. Poza tym prowadzi do zmniejszenia glukoneogenezy i nasilenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie [32]. Obniżone stężenie adiponektyny jest czynnikiem rozwoju cukrzycy typu II oraz niezależnym czynnikiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [33, 34]. Adiponektyna wywiera korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy. Poza działaniem przeciwmiażdżycowym zwiększa syntezę tlenu azotu oraz działa na śródbłonną syntetazę tlenu azotu. Adiponektyna stymuluje angiogenezę w uszkodzonym naczyniu i hamuje apoptozę komórek endotelium. Obniżone stężenie adiponektyny może wpływać na rozwój czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Hipoadiponektynemia przyczynia się do rozwoju miażdżycy w tętnicach, a co za tym idzie — do rozwoju choroby wieńcowej i zawału serca. Osoby otyłe cechują się obniżonym stężeniem adiponektyny. Przy wzroście wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz insulinooporności zmniejsza się wydzielanie adiponektyny przez tkankę tłuszczową. W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych udowodniono związek hipoadiponektynemii z otyłością, zespołem metabolicznym, cukrzycą, hipertrójglicydemią i zmniejszeniem stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) [33, 34]. Niskie stężenie adiponektyny obserwowano również w przeroście lewej komory serca i ostrych ze-

spolach wieńcowych [35]. Wzrost stężenia adiponektyny odnotowuje się przy zmianie stylu życia, czyli obniżeniu masy ciała na skutek obniżonej podaży energii. Adiponektyna wywiera korzystny wpływ na remodeling lewej komory po zawale serca [36], łagodzi dysfunkcję lewej komory oraz hamuje progresję niewydolności serca [37]. W badaniach genetycznych wykazano, że adiponektyna wpływa na przebudowę serca w stanach patologicznych, chroni przed rozwojem skurczowej niewydolności serca po zawale serca poprzez zmniejszenie przerostu mięśnia sercowego i zwłóknienia śródmiąższowego [38, 39].

Stężenie adiponektyny u chorych z niewydolnością serca

Opisane wyżej przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe działanie adiponektyny oraz jej niskie stężenie u chorych z nadciśnieniem tętniczym i niedokrwieniem serca nakazywały przypuszczać, że stężenie tego związku będzie również niskie u chorych z niewydolnością serca. W przeprowadzonych dotychczas badaniach wykazano jednak, że stężenie adiponektyny w osoczu jest wyższe w przewlekłej niewydolności serca niż u zdrowych osób i wzrasta z nasileniem choroby [1]. Nakamura i wsp. [40] wykazali ścisłą zależność między klasą niewydolności serca określaną według klasyfikacji NYHA a stężeniem adiponektyny. Pacjenci należący do klasy I niewydolności serca charakteryzowali się stężeniem adiponektyny wynoszącym $6,2 \pm 1 \mu\text{g/ml}$, natomiast w klasie IV niewydolności serca stężenie tego związku wynosiło $14,9 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$ ($p = 0,0008$). Zależność tę potwierdziło wielu badaczy. Haugen i wsp. [41], którzy obserwowali chorych z niewydolnością serca w wieku powyżej 70 lat zauważyli, że stężenie adiponektyny wzrastało u wszystkich osób z niewydolnością serca, jednak znacznie bardziej, kiedy niewydolność serca była spowodowana innymi przyczynami niż niedokrwieniem serca. Wysokie stężenie adiponektyny okazuje się być niezależnym czynnikiem ryzyka u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [42–44]. Mechanizm tego zjawiska nie został dotąd poznany. Podobnie jak wysokie stężenie czynnika natriuretycznego, wzrost stężenia adiponektyny w przebiegu niewydolności serca może być procesem kompensacyjnym. Przewlekła niewydolność serca to proces zapalny; adiponektyna wykazuje wybitne właściwości zmniejszające proces zapalny i stres oksydacyjny [45]. Z tego powodu Okamoto [46] uważa, że peptyd natriuretyczny jest hemodynamicznym czynnikiem kompensacyjnym, na-

tomiast adiponektyna — metabolicznym czynnikiem kompensacyjnym. Początkowo uważano, że wysokie stężenie adiponektyny u chorych z niewydolnością serca jest wywołane kacheksją, jaka często pojawia się w zaawansowanej niewydolności serca [47]. Później stwierdzono hiperadiponektynię także u osób z niewydolnością serca i prawidłową masą ciała lub nawet z nadwagą. Podejrzewa się, że czynnikiem odpowiedzialnym za wzmożoną syntezę adiponektyny jest wysokie stężenie czynnika natriuretycznego. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych przez Tsukamoto *wsp.* [48] wykazano, że dodanie przedsionkowego [ANP, *atrial natriuretic peptide*] lub mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) do kultury ludzkich adipocytów istotnie zwiększa ekspresję mRNA adiponektyny. Dożylny wlew ANP lub BNP powoduje także wzrost stężenia adiponektyny w surowicy krwi chorych z niewydolnością serca [48]. Szczególnie wyraźny wzrost stężenia adiponektyny po dożylnym wlewie *carperiotide* (ANP) obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą [49]. W wielu dalszych pracach wykazano bardzo wysoką dodatnią korelację między stężeniem czynnika natriuretycznego a stężeniem adiponektyny. Ponieważ od dawna wiadomo, że wysokie stężenie czynnika natriuretycznego pogarsza rokowanie u chorych z niewydolnością serca, to można było przewidzieć niekorzystny wpływ wysokiego stężenia adiponektyny u osób z tym schorzeniem [48]. Autorzy japońscy uważają, że dodatkowym czynnikiem zwiększającym stężenie adiponektyny u chorych z niewydolnością serca jest stres oksydacyjny [50]. Yamaji i *wsp.* [49] obserwowali korelację między stężeniem katecholamin a stężeniem adiponektyny i zasugerowali, że pobudzenie układu sympatycznego może być jeszcze jednym czynnikiem zwiększającym syntezę adiponektyny. Sugestię tę potwierdzają badania astrocytów *in vitro* przeprowadzone przez Klotza i *wsp.* [51]. W przebiegu niewydolności serca u zwierząt doświadczalnych terapia kandesartanem powodowała wzrost stężenia adiponektyny, natomiast u ludzi wzmożona aktywność fizyczna i terapia karwedilem obniżała wysokie stężenia adiponektyny u chorych z niewydolnością serca [52]. W tej ostatniej pracy autorzy wykazali, że u osób, u których po 6 miesiącach terapii frakcja wyrzutowa (*responders*) wzrastała o co najmniej 4%, dochodziło do największego obniżenia stężenia adiponektyny. Natomiast u badanych bez zmian frakcji wyrzutowej (*nonresponders*) stężenie adiponektyny zmniejszało się znacznie mniej lub pozostawało bez zmian.

W kilku pracach udowodniono, że stężenie TNF i adiponektyny wykazuje wysoką statystycznie istotną, dodatnią korelację u chorych z niewydolnością serca. Szczególnie wysokie stężenie adiponektyny (podobnie jak TNF) stwierdza się u chorych z niedoborem masy ciała lub wyniszczonych. Jest to zrozumiałe, ponieważ adiponektyna także u osób zdrowych i chorych z zespołem metabolicznym odwrotnie koreluje z współczynnikiem BMI oraz obwodem brzucha. W dwóch pracach wykazano, że podawanie leków zmniejszających stężenie TNF w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów powoduje istotny wzrost stężenia adiponektyny [53, 54]. Nie można wykluczyć możliwości, że wzrost stężenia adiponektyny mającej wybitne właściwości przeciwzapalne jest odczynem kompensacyjnym na wysokie stężenie TNF, o którym wiadomo, że nasila procesy zapalne.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, ostatnie badania dotyczące czynników zapalnych i adipocytokin wnoszą nowe spojrzenie na niektóre elementy złożonej patogenezy niewydolności serca. Stosowanie antagonistów TNF nie spełniło nadziei pokładanych w terapii niewydolności serca. Zakładając, że wzrost stężenia adiponektyny działa kompensacyjnie w niewydolności krążenia, można oczekiwać prób stosowania tego związku w doświadczalnej niewydolności serca u zwierząt. Wobec wciąż niezadowolających wyników terapii tego schorzenia, każda próba nowego sposobu leczenia będzie zasługiwała na uwagę.

PIŚMIENNICTWO

1. Beltowski J., Jamroz-Wiśniewska A., Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drugs Targets* 2008; 8: 7–46.
2. Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H.M., Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 236–241.
3. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral Y., Young J.B., Mann D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1201–1206.
4. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. i *wsp.* An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975; 72: 3666–3670.
5. Aggarwal B.B., Samanta A., Feldman M. TNF- α . W: Oppenheim J.J., Feldman M. (red.). *Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defense*. Tom 1. Academic Press, London 2000: 413–434.
6. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W. (red.). *Immunologia*. PWN, Warszawa 2004.
7. Nedospasov S.A., Hirt B., Shakhov A.N. i *wsp.* The genes for tumor necrosis factor (TNF- α) and lymphotoxin (TNF- β) are tandemly arranged on chromosome 17 of the mouse. *Nucleic Acids Res.* 1986; 14: 7713–7725.
8. Nedwin G.E., Svedersky L.P., Bringman T.S. i *wsp.* Effect of interleukin 2, interferon- γ , and mitogens on the production of tumor necrosis factor α and β . *J. Immunol.* 1985; 135: 2492–2497.

9. Narhi L.O., Philo J.S., Li T. i wsp. Induction of alpha-helix in the beta-sheet protein in tumor necrosis factor-alpha: thermal-and trifluoroethanol-induced denaturation at neutral pH. *Biochemistry* 1996; 35: 11447–11453.
10. Aggarwal B.B., Kohr W.J., Hass P.E. i wsp. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 2345–2354.
11. Newman C.G. Teratogen update: clinical aspects of thalidomide embryopathy — a continuing preoccupation. *Teratology* 1985; 135: 2492–2497.
12. Jabbar S.A., Hoffbrand A.V., Wickremasinghe R.G. Defects in signal transduction pathways in chronic B lymphocytic leukemia cells. *Leuk. Lymphoma* 1995; 18: 163–170.
13. Kunkel S.L., Spengler M., May M.A. i wsp. Prostaglandin E2 regulates macrophage-derived tumor necrosis factor gene expression. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 5380–5384.
14. Imamura K., Spriggs D., Ohno T. i wsp. Effects of botulinum toxin type D on secretion of tumor necrosis factor from human monocytes. *Mol. Cell Biol.* 1989; 9: 2239–2243.
15. Furuya T., Salstrom J.L., Joe B. i wsp. Polymorphisms of the tumor necrosis factor receptor type 1 locus among autoimmune susceptible and resistant inbred rat strains. *Immunogenetics* 2001; 53: 427–429.
16. Nishimura M., Maeda M., Matsuoka M. i wsp. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor receptors type 1 and 2, lymphotoxin-alpha, and HLA-DRB1 gene polymorphisms in human T-cell lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Hum. Immunol.* 2000; 61: 1262–1269.
17. Burdan F., Szumilo J., Marzec B. i wsp. Skeletal developmental effects of selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors administered through organogenesis and fetogenesis in Wistar CRL: (WI)WJBR rats. *Toxicology* 2005; 216: 204–223.
18. Liu Z.G. Molecular mechanism of TNF signaling and beyond. *Cell Res.* 2005; 15: 24–27.
19. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991; 262: 3–11.
20. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 911–919.
21. Seta Y., Shan K., Bozkurt B., Oral H., Mann D.L. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J. Card. Fail.* 1996; 2: 243–249.
22. Agnoletti I., Curello S., Bachetti T. i wsp. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic role of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 1999; 100: 1983–1991.
23. Kurrelmeier K., Michael L., Baumgarten G. i wsp. Endogenous myocardial tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 290: 5456–5461.
24. Kawano S., Kubota T., Monden Y. i wsp. Blockade of NF-kB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. *Am. J. Physiol.* 2006; 291: H1337–H1344.
25. Li Y.Y., Feng Y.Q., Kadokami T., McTiernan C.F., Draviam R., Watkins S.C., Feldman A.M. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor-alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 12746–12751.
26. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. i wsp.; for the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133–3140.
27. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. i wsp. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
28. Viengchareun S., Zennaro M.C., Pascual-Le Tallec L., Lombes M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett.* 2002; 52: 345–350.
29. Fujimoto N., Matsuo N., Sumiyoshi H. i wsp. Adiponectin is expressed in the brown adipose tissue and surrounding immature tissues in mouse embryos. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1731: 1–12.
30. Zhang Y., Matheny M., Zolotukhin S., Turner N., Scarpace P.J. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissue: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1584: 115–122.
31. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp. Novel modulator for endothelial adhesion molecules. *Circulation* 1999; 100: 2473.
32. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. i wsp. Adiponectin induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 2476–2481.
33. Mather J.K., Funahashi T., Matsuzawa Y. i wsp. Adiponectin, change in adiponectin and progression to diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2008; 57: 980–986.
34. Chow W.S., Cheung B.M.Y., Tso A.W.K. i wsp. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1455.
35. Shibata R., Numaguchi Y., Matsushita K. i wsp. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 1712–1715.
36. Liao Y., Takashima S., Maeda N. i wsp. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc. Res.* 2005; 67: 705–713.
37. Iacobellis G., Petrone A., Leonetti F., Buzzetti R. Left ventricular mass and +276 G/G single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene in uncomplicated obesity. *Obesity* 2006; 14: 368–372.
38. Pineiro R., Iglesias M.J., Galleo R. i wsp. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2005; 579: 5163–5169.
39. Standardny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego postępowania w chorobach układu krążenia. Niewydolność serca. *Kardiol. Pol.* 1997; 44 (supl. I): 64–85.
40. Nakamura T., Funayama H., Kubo N. i wsp. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ. J.* 2006; 70: 1557–1562.
41. Haugen E., Furukawa Y., Isic A., Fu M. Increased adiponectin level in parallel with increased NT-pro BNP in patients with severe heart failure in the elderly: A hospital cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2008; 125: 216–219.
42. Kistorp C., Faber J., Galatius S. i wsp. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756–1762.
43. George J., Patal S., Wexler D. i wsp. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2008; 92: 1420–1424.
44. Tamura T., Furukawa Y., Taniguchi R. i wsp. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ. J.* 2008; 71: 623–630.
45. Tao L., Gao E., Cio X. i wsp. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrosative stress. *Circulation* 2007; 115: 1408–1416.
46. Okamoto H. Can adiponectin be a novel metabolic biomarker for heart failure? *Circ. J.* 2009; 73: 1012–1013.
47. Araujo J.P., Lourenco P., Rocha-Goncalves F., Ferreira A., Bettencourt P. Adiponectin is increased in cardiac cachexia irrespective of body mass index. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 567–572.
48. Tsukamoto O., Fujita M., Kato M. i wsp. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2070–2077.
49. Yamaji M., Tsutamoto T., Tanaka T. i wsp. Effect of carperitide on plasma adiponectin levels in acute decompensated heart failure patients with diabetes mellitus. *Circ. J.* 2009; 73: 2264–2269.
50. Tanaka T., Tsutamoto T., Nishiyama K. i wsp. Impact of oxidative stress on plasma adiponectin in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2008; 72: 563–568.
51. Klotz L., Sastre M., Kreutz A. i wsp. Noradrenaline induces expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARgamma) in murine primary astrocytes and neurons. *J. Neurochem.* 2003; 86: 907–916.
52. Saegusa S., Fei Y., Takahashi T. i wsp. Oral administration of candesartan improves the survival of mice with myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 155–160.
53. Nagashima T., Okubo-Fornbacher H., Aoki Y. i wsp. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 936–938.
54. Serelis J., Kontogianni M.D., Katsiogiannis S., Bletsas M., Tektonidou M.G., Skopouli F.N. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27: 795–797.