

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego — czy warto traktować ją jako czynnik ryzyka i dążyć do modyfikacji jej ilości?

Epicardial adipose tissue in the pathogenesis of the cardiovascular disease — should we consider it as a cardiovascular risk factor and strive to reduce its amount?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nadwaga i otyłość są istotnymi problemami, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych, zwiększającymi ryzyko sercowo-naczyniowe oraz całkowite ryzyko zgonu. Obecnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa nie jest wyłącznie magazynem energetycznym, ale stanowi również jeden z istotniejszych organów wydzielniczych. Jej komórki produkują takie substancje, jak wolne kwasy tłuszczowe, czynnik martwicy nowotworów α , interleukiny 6 i 1, składniki dopełniacza oraz wiele adipokin, takich jak adiponektyna, leptyna czy wisfatyna. Aktywność wydzielnicza tkanki tłuszczowej wpływa na homeostazę całego organizmu, ale powoduje także reakcje miejscowe. Dlatego szczególną uwagę poświęca się zlokalizowanej w bezpośredniej okolicy mięśnia sercowego nasierdziowej tkance tłuszczowej. Jej ilość i lokalizacja jest stosunkowo łatwa do oceny, a coraz liczniejsze badania wskazują, że może być dobrym wykładnikiem ryzyka zarówno przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych, jak i innych chorób. Celami niniejszego opracowania są przedstawienie mechanizmów, w jakich nasierdziowa tkanka tłuszczowa wpływa na mięsień sercowy oraz naczynia wieńcowe, i opisanie wpływu tych procesów na kliniczny przebieg chorób.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 199–204

Słowa kluczowe: nasierdziowa tkanka tłuszczowa, adipokiny, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Overweight and obesity are serious problems especially in developed countries. They increase the risk of adverse cardiovascular events and the total mortality risk. We now know that adipose tissue does not only store energy, but is also one of the most important excretory organs. Fat cells produce substances such as free fatty acid, tumor necrosis factor α , interleukin 6 and 1, complement components and many

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58
faks: 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

adipokines such as adiponectin, leptin or visfatin. Secretory activity of adipose tissue affects the whole body homeostasis, but also causes local reactions. Therefore, special attention is drawn to the adipose tissue located in the immediate vicinity of the myocardium — epicardial adipose tissue. Its quantity and location are relatively easy to evaluate, and a growing number of studies show that it may be a good exponent of both risk of future cardiovascular events, as well as other diseases. This paper aims to describe the mechanisms in which the epicardial adipose tissue affects the myocardium and coronary vessels and to describe the impact of these processes on the clinical course of the diseases.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 199–204

Key words: epicardial adipose tissue, adipokines, cardiovascular risk

WPROWADZENIE

W czasach, w których otyłość jest coraz większym problemem, konieczna jest dokładniejsza analiza jej wpływu na obecny stan zdrowia i ryzyko przyszłych chorób w populacji. Tkankę tłuszczową już dawno przestano uważać wyłącznie za magazyn energetyczny. Obecnie wiadomo, że stanowi ona również jeden z istotniejszych organów wydzielniczych. Komórki tkanki tłuszczowej produkują takie substancje, jak wolne kwasy tłuszczowe, czynnik martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny 6 (IL-6) i 1 (IL-1), składniki dopełniacza oraz wiele adipokin, takich jak adiponektyna, leptyna czy wisfatyna [1]. Wszystkie te substancje pełnią ważne biologiczne funkcje, które czasem okazują się korzystne, często jednak przynoszą negatywne skutki — nie tylko miejscowe, ale również ogólnoustrojowe.

W świadomości większości osób, w tym także lekarzy, funkcjonuje pogląd, że pacjenta z większą ilością tkanki tłuszczowej cechują gorsze rokowanie i wyższe ryzyko zgonu. Czy zawsze jest to pogląd prawdziwy? W literaturze pojawiło się wiele prac ukazujących tak zwany „paradoks otyłości” (*obesity paradox*). Zjawisko to polega na spadku ryzyka hospitalizacji, incydentów sercowo-naczyniowych czy wreszcie zgonu wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) w grupie pacjentów z chorobą wieńcową, po przebytych udarze mózgu czy z nadciśnieniem płucnym [2–4]. Istnieją różne poglądy na temat przyczyn tego zjawiska. Część autorów uważa, że mniejsza śmiertelność wśród otyłych pacjentów jest związana z intensywniejszym nadzorem lekarskim i farmakoterapią w tej grupie chorych. Inni uważają, że paradoks otyłości to pozorne zjawisko związane z nieprawidłowymi pomiarami i pewnymi niedoskonałościami parametru BMI. Obecnie są publikowane prace, z których wynika, że wartość tkanki tłuszczowej

w stratyfikacji ryzyka pacjentów nie wiąże się z jej ilością, tylko z rozmieszczeniem. Udowodniono, że otyłość typu brzuszego, czyli rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w okolicy talii i narządów wewnętrznych jamy brzusznej, łączy się z wyższym ryzykiem zgonu niż w sytuacji, gdy przy podwyższonym BMI tkanka tłuszczowa jest zlokalizowana podskórnie [5]. Warto więc jeszcze raz podkreślić, że najistotniejsze jest nie to, jak dużo jest tkanki tłuszczowej, ale to, gdzie jest ona umiejscowiona.

Dlatego coraz większą uwagę badacze poświęcają zlokalizowanej w specyficzny sposób nasierdziowej tkance tłuszczowej (ang. *epicardial adipose tissue*). Pokrywa ona od zewnątrz mięsień sercowy — rzadko przerasta jego włókna, może jednak modyfikować przebieg tętnic wieńcowych. W warunkach fizjologicznych tkanka ta najczęściej występuje w okolicy połączenia przedsionków i komór oraz nad przebiegiem przegrody międzykomorowej [6]. Badania pozwalające na ilościową lub jakościową ocenę nasierdziowej tkanki tłuszczowej to między innymi tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna, badania z zakresu medycyny nuklearnej czy badanie echokardiograficzne [7, 8]. Obecność, ale także ilość i rozmieszczenie nasierdziowej tkanki tłuszczowej określa się niekiedy jako nowy czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a sposób ich oceny, związek z patogenezą innych chorób, są ciągle przedmiotem nowych badań.

NASIERDZIOWA TKANKA TŁUSZCZOWA A RYZYKO MIAŻDŻYCY

Jednym z większych badań służących ocenie wpływu nasierdziowej tkanki tłuszczowej na ryzyko sercowo-naczyniowe było to przeprowadzone przez Mahabadię i wsp. w populacji niemieckiej [8]. Objęto nim 4093 osoby niechorujące do tej pory na schorzenia układu sercowo-

-naczyniowego. Przy włączaniu do badania u wszystkich uczestników wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, podczas której oceniano ilość nasierdziowej tkanki tłuszczowej oraz oddzielnie ilość tej tkanki znajdującej się na przebiegu głównych naczyń wieńcowych. Pacjentów poddano ponad 8-letniej obserwacji, podczas której oceniano wystąpienie incydentów wieńcowych i konieczności hospitalizacji z powodu chorób serca oraz zgonu. Obserwowano bardzo szeroki przedział wartości objętości nasierdziowej tkanki tłuszczowej w całej badanej grupie. Mediana objętości wynosiła 85,9 ml, ale wartości wahały się między 12,99 a 390,0 ml. Pacjentów podzielono na 4 grupy odpowiadające kwartylom objętości tkanki tłuszczowej, zauważając jednocześnie, że częstość występowania klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, większy obwód talii, dyslipidemia czy cukrzyca, zwiększa się z każdym kolejnym kwartylem. W czasie obserwacji incydenty wieńcowe wystąpiły u 130 pacjentów, a średnia ilość nasierdziowej tkanki tłuszczowej była większa u tych, którzy incydentu doświadczyli niż u zdrowych osób (121 ml *v.* 95 ml; $p < 0,001$). Częstość występowania incydentów zwiększała się z każdym kolejnym kwartylem, tak że pacjenci w 4. kwartylu byli obciążeni 5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia incydentu niż pacjenci w 1. kwartylu. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że każde podwojenie ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej łączyło się ze wzrostem ryzyka od 1,5 do 2,24 razy w porównaniu z wartością wyjściową.

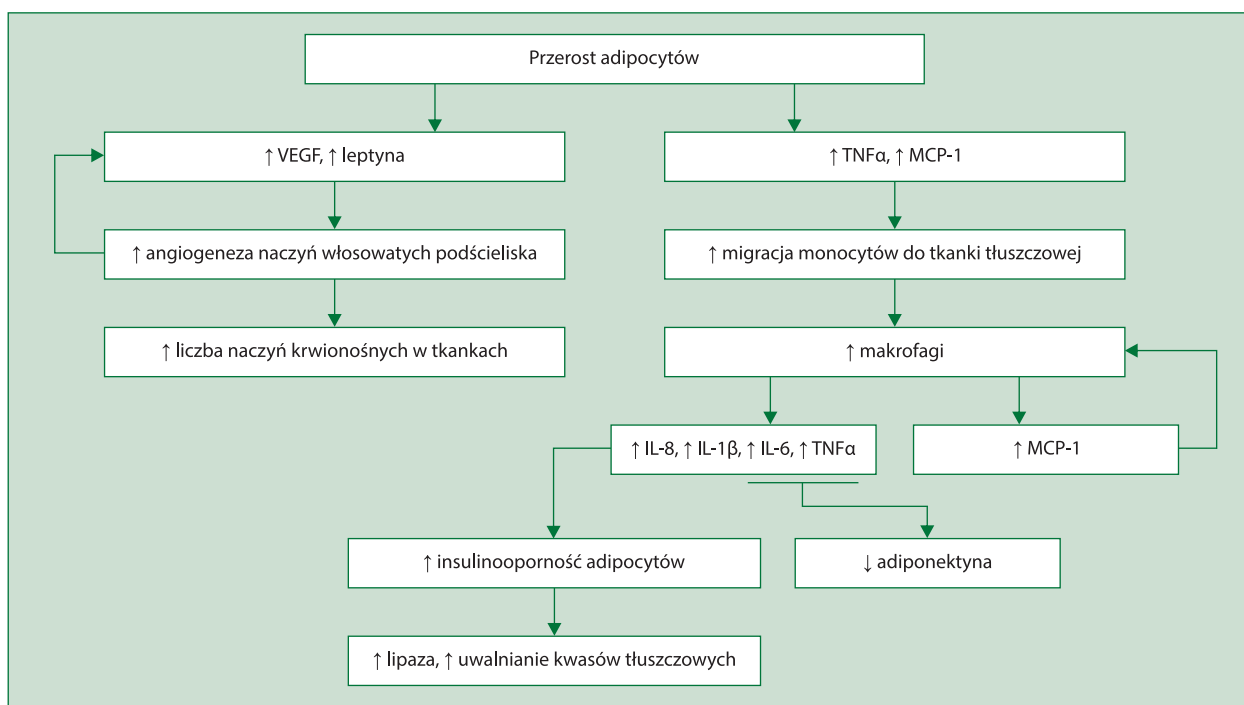
W dużych badaniach populacyjnych, takich jak *Framingham*, dowiedziono, że ilość tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w perikardium koreluje wprost z BMI, obwodem talii, ilością trzewnej tkanki tłuszczowej, stężeniem triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*), a także częstością występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nieprawidłowej tolerancji glukozy na czczo i zespołu metabolicznego [10]. Czasem budzi to głosy, że sama nasierdziowa tkanka tłuszczowa nie jest nowym czynnikiem ryzyka, a raczej odzwierciedleniem innych występujących czynników ryzyka, które pełnią wiodącą rolę w patogenezie przyszłych chorób. Wydaje się jednak, że to mylny pogląd, ponieważ pomija się w nim bezpośredni wpływ nasierdziowej tkanki tłuszczowej na tętnice wieńcowe.

Jak wspomniano na początku, tkanka tłuszczowa pełni w organizmie człowieka również funkcję wydzielniczą. Badanie przeprowadzone na preparatach biopsyjnych,

pobranych z nasierdziowej tkanki tłuszczowej w czasie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, wykazało wysoką aktywność zapalną [11]. W uzyskanych bioptatach odnotowano wysokie stężenia białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*), IL-1 i IL-6 oraz TNF α , które znacznie przewyższały stężenia oznaczone w tkance podskórnej i surowicy tych samych pacjentów. Jak udowodniono, wyższe stężenia tych i innych cytokin prozapalnych — częściowo poprzez działanie systemowe, częściowo parakrynnie — zwiększają ryzyko rozwoju choroby wieńcowej [11]. Schemat zależności między cytokinami produkowanymi przedstawiono na rycinie 1 [12]. Okazuje się, że w tętnicach wieńcowych, które się bezpośrednio kontaktują z nasierdziową tkanką tłuszczową, a przez to podlegają ciągłemu wpływowi cytokin prozapalnych, łatwiej dochodzi do powstawania blaszki miażdżycowej. Co więcej, udowodniono, że im większa jest objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej, tym mniejsza jest średnica tętnic wieńcowych, a blaszka miażdżycowa usytuowana w sąsiedztwie nasierdziowej tkanki tłuszczowej — z reguły mniej uwapniona i przez to bardziej niestabilna. Jak wiadomo, znacznie zwiększa to ryzyko jej pęknięcia, a w konsekwencji wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego [13, 14]. Co interesujące, we fragmentach tętnic wieńcowych, które są przykryte przez mostki mięśniowe, a więc nie mają bezpośredniego kontaktu z nasierdziową tkanką tłuszczową, niezmiernie rzadko dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych.

Można się więc domyślać, że ilość nasierdziowej tkanki tłuszczowej będzie wprost korelować z częstością występowania choroby wieńcowej, i tak jest w rzeczywistości. W badaniu MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) — szeroko cytowanym przy omawianiu problemu nasierdziowej tkanki tłuszczowej — wykazano, że w przypadku ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej większej już o jedno odchylenie standardowe od średniej w danej populacji ryzyko rozwoju choroby wieńcowej zwiększało się o 33%. Nie obserwowano tej zależności w odniesieniu do BMI ani obwodu talii [15]. Obliczono również, że objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej powyżej 300 cm³ wiąże się z ponad 4-krotnie wyższym (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 3,63–4,33) ryzykiem rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, a parametr ten jest czulszym wykładnikiem ryzyka nawet niż szeroko stosowana skala *Framingham* [16].

Nie tylko sama obecność omawianej tkanki, ale też jej lokalizacja bezpośrednio nad tętnicą wieńcową łączy

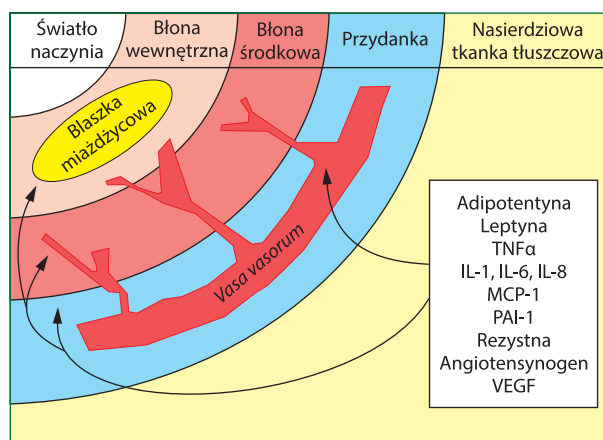


Rycina 1. Związek tkanki tłuszczowej z produkcją i funkcją adipokin (opracowano na podstawie [12]); ↑ — wzrost; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego; TNF α (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy nowotworów α ; MCP-1 (*monocyte chemotactic protein 1*) — białko chemotaktyczne monocytów 1; IL-8 — interleukina 8; IL-1 β — interleukina 1 β ; IL-6 — interleukina 6; ↓ — obniżenie

się z wyższym ryzykiem rozwoju zmiany miażdżycowej w tym miejscu. Każde podwojenie grubości nasierdziowej tkanki tłuszczowej zlokalizowanej bezpośrednio nad naczyniem wieńcowym łączy się z 2,5-krotnym (95% CI 1,87–3,27) wzrostem ryzyka powstania blaszki miażdżycowej właśnie w tym miejscu [17]. Zależności te wynikają prawdopodobnie z parakrynnego działania substancji produkowanych przez tkankę tłuszczową, co schematycznie przedstawiono na rycinie 2 [13].

INNE CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa uczestniczy jednak nie tylko w powstawaniu miażdżycy. Podkreśla się również jej przypuszczalne znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Choć do tej pory nie udało się wykazać jej związku z częstością występowania choroby, to dowiedziono na przykład, że ilość nasierdziowej tkanki tłuszczowej jest znamienne większa u osób poddawanych testom wysiłkowym na bieżni ruchomej, u których badanie trzeba było zakończyć z powodu nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego, co — jak podkreślają autorzy — może być markerem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w przyszłości [18]. Natomiast u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym obserwuje się związek nasierdziowej tkanki tłuszczowej



Rycina 2. Wpływ nasierdziowej tkanki tłuszczowej na tętnice wieńcowe (opracowano na podstawie [13]); TNF α (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy nowotworów α ; IL-1 — interleukina 1; IL-6 — interleukina 6; IL-8 — interleukina 8; MCP-1 (*monocyte chemotactic protein 1*) — białko chemotaktyczne monocytów 1; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu 1; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego

z niekorzystnymi znaleziskami w badaniu echokardiograficznym. Ilość tej tkanki jest wprost proporcjonalna do stopnia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz zwiększenia wymiarów lewego przedsionka [19]. Może się to w pewnym stopniu przekładać na rozwój kolejnej

choroby, w której upatruje się roli omawianej tkanki. Stwierdzono, że ilość tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w bezpośredniej bliskości lewego przedsionka koreluje z ryzykiem rozwoju migotania przedsionków w przyszłości, co częściowo może się wiązać między innymi ze stymulowaniem włóknienia tej części serca przez cytokiny wytwarzane przez nasierdziową tkankę tłuszczową [20]. Większa ilość tkanki tłuszczowej zwiększa również ryzyko nawrotu migotania przedsionków po zabiegu ablacji [21]. W innych badaniach z kolei wykazano związek tej tkanki z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego, grubością kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (*intima-media*) ściany tętnicy szyjnej oraz większą sztywnością ścian naczyń, co przekłada się na zwiększone ryzyko nie tylko na miażdżycę, ale również innych chorób układu sercowo-naczyniowego [22, 23].

Wszystko to wskazuje, jak negatywny wpływ ma nasierdziowa tkanka tłuszczowa na stan układu sercowo-naczyniowego. Pojawia się więc pytanie o możliwość redukcji jej ilości, a przez to odwrócenia lub chociaż zahamowania negatywnych skutków z nią związanych.

MOŻLIWOŚCI REDUKCJI ILOŚCI NASIERDZIOWEJ TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Do tej pory w niewielu badaniach skupiano się nad opcjami terapeutycznymi ściśle ukierunkowanymi na redukcję ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej. Podobnie jak inne tkanki także tkanka tłuszczowa zlokalizowana wokół serca zmniejsza swoją objętość, gdy zmniejsza się masa ciała pacjenta. Wykazano, że spadek masy ciała sprzyja redukcji ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej zarówno u pacjentów otyłych czy tych z zespołem metabolicznym, jak i w populacji ogólnej [24, 25]. Także operacje bariatryczne i aerobowe ćwiczenia fizyczne pomagają ograniczyć ilość nasierdziowej tkanki tłuszczowej, ale zapewne jest to związane również z redukcją masy ciała [26, 27]. Co interesujące, nie obserwuje się tego efektu u pacjentów poddawanych operacjom bariatrycznym, u których rozpoznano obturacyjny bezdech senny [28].

Doskonale jednak wiadomo, że większość pacjentów trudno przekonać do „zrzucenia” zbędnej ilości dobrze widocznego, zlokalizowanego na przykład w okolicy brzucha, tłuszczu. Jak zatem namówić pacjenta, by się odchudzał tylko po to, by zmniejszyć abstrakcyjną dla niego tkankę tłuszczową zlokalizowaną na narządach wewnętrznych? Jednym z rozwiązań może się okazać zastosowanie statyn.

Wykazano, że u pacjentów o podobnej wyjściowej charakterystyce klinicznej stosowanie statyn przez średni

okres 1,2 roku łączy się ze zmniejszeniem ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej o 16,2%, natomiast u pacjentów niestosujących tych leków odnotowano 34,6-procentowe zwiększenie ilości tej tkanki ($p = 0,0001$) [29]. Do tej pory najkorzystniejsze wyniki w zakresie redukcji ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej opisywano w przypadku stosowania atorwastatyny. Jedno z badań, w którym porównano wpływ stosowania dużych dawek atorwastatyny i prawastatyny na objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej, dotyczyło kobiet po menopauzie. Wykazano w nim, że prawastatyna nie powoduje zmniejszenia ilości omawianej tkanki tłuszczowej, natomiast zastosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę już po roku prowadziło do zmniejszenia objętości nasierdziowej tkanki tłuszczowej [30].

PODSUMOWANIE

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa jest nowym, nie do końca przebadanym, czynnikiem ryzyka czy też markerem chorób układu sercowo-naczyniowego. We współczesnej opiece kardiologicznej jest dostępna coraz większa liczba markerów o udowodnionym wpływie na rokowanie pacjentów. Często bardzo proste i łatwo mierzalne czynniki, takie jak na przykład długość czy jakość snu, mogą stanowić dodatkowe źródło informacji, dostarczając wymiernych danych na temat stanu zdrowia i rokowania pacjentów [31, 32]. Także inne, niedostatecznie często rozpoznawane, jednostki chorobowe, takie jak obturacyjny bezdech senny czy zaburzenia potencji, mogą świadczyć między innymi o obecnym ryzyku zakrzepowo-zatorowym oraz wpływać na rokowanie [33–36].

Podobnie obecność zwiększonej ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej, a w konsekwencji zawału serca czy nawet zgonu. Większa ilość tej tkanki przyczynia się też jednak do wzrostu ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, dysfunkcji lewej komory czy migotania przedsionków. Stosunkowo prosty sposób jej pomiaru pozwala na włączenie do schematów oceny ryzyka również pomiaru objętości nasierdziowej tkanki tłuszczowej i rozważenie, czy jej redukcja może być dla pacjentów korzystna. Obecnie, poza zmniejszeniem masy ciała, jedynym orężem kardiologów w walce z nasierdziową tkanką tłuszczową są statyny. Czy także to wskazanie okaże się podstawą do ich stosowania, pozostaje do rozstrzygnięcia w przyszłych badaniach.

PIŚMIENNICTWO

1. Dahlman I., Elsen M., Tennagels N. i wsp. Functional annotation of the human fat cell secretome. *Arch. Physiol. Biochem.* 2012; 118: 84–91.

2. Zafrir B., Adir Y., Shehadeh W. i wsp. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox". *Respir. Med.* 2013; 107: 139–146.
3. Andersen K.K., Olsen T.S. The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int. J. Stroke* 2015; 10: 99–104.
4. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. i wsp. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am. Heart J.* 2008; 156: 13–22.
5. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D. i wsp. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 553–560.
6. Corradi D., Maestri R., Callegari S. i wsp. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13: 313–316.
7. Lai Y.H., Yun C.H., Yang F.S. i wsp. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012; 25: 234–241.
8. Janik M., Hartlage G., Alexopoulos N. i wsp. Epicardial adipose tissue volume and coronary artery calcium to predict myocardial ischemia on positron emission tomography-computed tomography studies. *J. Nucl. Cardiol.* 2010; 17: 841–847.
9. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N. i wsp. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1388–1395.
10. Rosito G.A., Massaro J.M., Hoffmann U. i wsp. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 11: 605–613.
11. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. i wsp. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory markers. *Circulation* 2003; 108: 2460–2466.
12. Sacks H.S., Fain J.N. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007; 153: 907–917.
13. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T. i wsp. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2008; 32: 268–274.
14. Alexopoulos N., McLean D.S., Janik M. i wsp. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210: 150–154.
15. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B. i wsp. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90: 499–504.
16. Greif M., Becker A., von Ziegler F. i wsp. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 781–716.
17. Mahabadi A.A., Reinsch N., Lehmann N. i wsp. Association of pericardial fat volume with atherosclerotic plaque burden in the underlying coronary artery: a segment analysis. *Atherosclerosis* 2010; 21: 195–199.
18. Sengul C., Ozveren O., Duman D. i wsp. Echocardiographic epicardial fat thickness is related to altered blood pressure responses to exercise stress testing. *Blood Press.* 2011; 20: 303–308.
19. Cetin M., Kocaman S.A., Durakoğlu M.E. i wsp. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *J. Cardiol.* 2013; 61: 359–364.
20. Nakanishi K., Fukuda S., Tanaka A. i wsp. Peri-atrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Circ. J.* 2012; 76: 2748–2754.
21. Nagashima K., Okumura Y., Watanabe I. i wsp. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ. J.* 2011; 75: 2559–2565.
22. Kocaman S.A., Durakoğlu M.E., Çetin M. i wsp. The independent relationship of epicardial adipose tissue with carotid intima-media thickness and endothelial functions: the association of pulse wave velocity with the active facilitated arterial conduction concept. *Blood Press Monit.* 2013; 18: 85–93.
23. Choi T.Y., Ahmadi N., Sourayanezhad S., Zeb I., Budoff M.J. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 229: 118–123.
24. Nakazato R., Rajani R., Cheng V.Y. i wsp. Weight change modulates epicardial fat burden: a 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis* 2012; 220: 139–144.
25. Fu C.P., Sheu W.H., Lee I.T. i wsp. Effects of weight loss on epicardial adipose tissue thickness and its relationship between serum soluble CD40 ligand levels in obese men. *Clin. Chim. Acta* 2013; 421: 98–103.
26. Willens H.J., Byers P., Chirinos J.A. i wsp. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1242–1245.
27. Kim M.K., Tomita T., Kim M.J. i wsp. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106: 5–11.
28. Gaborit B., Jacquier A., Kober F. i wsp. Effects of bariatric surgery on cardiac ectopic fat: lesser decrease in epicardial fat compared to visceral fat loss and no change in myocardial triglyceride content. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1381–1389.
29. Ahmadi N., Hajsadeghi F., Nabavi V., Arora R., Budoff M. The beneficial effects of statin therapy on epicardial adipose tissue and coronary plaque volumes with vulnerable characteristics measured by computed tomography angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: E1038.
30. Alexopoulos N., Melek B.H., Arepalli C.D. i wsp. Effect of Intensive versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Epicardial Adipose Tissue in Hyperlipidemic Postmenopausal Women: A Substudy of the BELLES (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1956–1961.
31. Szymański F.M., Filipiak K.J., Platek A.E. i wsp. Sleep duration in the first months after ST elevation myocardial infarction: an independent predictor of all-cause mortality. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 504–510.
32. Szymański F.M., Filipiak K.J., Karpinski G., Platek A.E., Opolski G. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *Acta Cardiol.* 2014; 69: 291–296.
33. Szymański F.M., Platek A.E., Karpiński G. i wsp. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 716–724.
34. Szymański F.M., Filipiak K.J., Platek A.E. i wsp. Assessment of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Sleep Breath.* 2015; 19: 531–537.
35. Hryniewicz-Szymańska A., Szymański F.M., Filipiak K.J. i wsp. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis? *Sleep Breath.* 2011; 15: 607–609.
36. Szymański F.M., Puchalski B., Filipiak K.J. Obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and erectile dysfunction: are they only coexisting conditions or a new clinical syndrome? The concept of the OSAFED syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123: 701–707.

Komentarz. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa — co wiemy o roli statyn w jej redukcji?

The commentary. The epicardial adipose tissue — what we know about the role of statins in reducing it?

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Artykuł dra hab. n. med. Filipa Szymańskiego dotyczy niezwykle intrygującej kwestii — roli nasierdziowej tkanki tłuszczowej w patofizjologii zdarzeń sercowo-naczyniowych u człowieka. Tematyka ta budzi od wielu lat bardzo duże zainteresowanie, chociaż samym „otłuszczeniem” mięśnia sercowego patomorfologdy zajmowali się już w ubiegłym stuleciu, jeszcze w 1955 roku publikując pierwsze usystematyzowane dane dotyczące pomiaru tej tkanki tłuszczowej [1].

Wiedza o wpływie statyn na tę tkankę pozostaje uboga, a prace poświęcone tej tematyce publikowane są zaledwie od dekady. W 2006 roku Baker i wsp. [2] pobierali nasierdziową tkankę tłuszczową podczas operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, stwierdzając między innymi, że tłuszcz nasierdziowy pochodzący od osób wcześniej przyjmujących statynę charakteryzuje mniejsza ekspresja mRNA dla interleukiny 6. W 2010 roku Park i wsp. wśród 145 pacjentów leczonych atorwastatyną lub simwastatyną z ezetimibem oceniali wpływ takiej terapii na grubość nasierdziowej tkanki tłuszczowej w badaniu echokardiograficznym w odległym okresie obserwacji po skutecznej pierwotnej angioplastyce wieńcowej. Co interesujące, oba protokoły leczenia, tj. atorwastatyna lub słabsza simwastatyna wzmocniona ezetimibem, powodowały porównywalne obniżenie stężeń cholesterolu (średni spadek cholesterolu frakcji LDL [*low-density lipoprotein*] ze 117 do 77 mg/dl w ca-

łej badanej grupie). Leczenie atorwastatyną wiązało się jednak z bardziej istotnym wpływem na redukcję nasierdziowej tkanki tłuszczowej — 4-krotnie większym niż w przypadku terapii simwastatyną z ezetimibem [3]. To bardzo ważna obserwacja, świadcząca pośrednio, że korzystna modulacja stężenia cholesterolu frakcji LDL sama w sobie nie jest dobrym markerem zmniejszenia objętości nasierdziowej tkanki tłuszczowej, a taką redukcję można osiągnąć przede wszystkim stosując statynę (atorwastatynę?).

To od czasu publikacji tej pracy zaczęliśmy się bardzo uważnie przyglądać doniesieniem dotyczącym potencjalnego wpływu atorwastatyny na nasierdziową tkankę tłuszczową. Warto pamiętać, że atorwastatyna to wysoce lipofilna statyna, o długim okresie półtrwania, i już te jej cechy farmakologiczne mogą sugerować szczególnie miejsce w algorytmie wyboru statyny do ograniczenia „otłuszczenia” serca.

Kolejne badania, takie jak to opublikowane w 2014 roku, utwierdziły nas w przekonaniu, że mniejsza objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej, ale i sam fakt leczenia statynami ma duże znaczenie w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z napadowym migotaniem przedsionków po skutecznej kardiowersji [4]. Powinni o tym pamiętać zwłaszcza koledzy elektrofizjologdy coraz częściej przeprowadzający w Polsce zabiegi ablacji migotania przedsionków. Skoro stosowanie statyn może się przyczyniać do zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania rytmu zatokowego, to może warto stosować statynę, w odniesieniu do której szczególnie udowodniono wpływ na otłuszczenie narządu będącego celem ablacji?

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Mamy również pierwsze duże badania kliniczne, o których wspomina w swoim artykule dr hab. Filip Szymański. Przykładowo, w grupie 420 kobiet obserwowanych w badaniu BELLES (*Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning*), którym podawano atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę lub prawastatynę w dawce 40 mg/dobę, również stwierdzano istotnie większą regresję naczyniowej tkanki tłuszczowej w grupie leczonej atorwastatyną [5]. W badaniu tym stosowano bardzo duże dawki atorwastatyny, nie zapominajmy jednak, że mamy na rynku farmaceutycznym pełną gamę preparatów tego leku dostosowaną do indywidualnych celów i potrzeb.

W wielu badaniach eksperymentalnych wykonanych w ostatnim czasie potwierdzono szczególne zdolności atorwastatyny do oddziaływania na tkankę tłuszczową. W modelu doświadczalnym na królikach karmionych dietą bogatocholesterolową stwierdzono na przykład, że 5-dniowa, intensywne terapia atorwastatyną zmniejszała ekspresję cytokin zapalnych w tkance tłuszczowej okołonaczyniowej, gdy badaniom poddawano tętnice szyjne [6]. Zatem już kilkudniowa terapia atorwastatyną może korzystnie oddziaływać na tkankę tłuszczową.

Czym jeszcze zaskoczy nas atorwastatyna w przyszłości?

Piśmiennictwo

1. Reiner L., Mazzoleni A., Rodriguez F.L. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch. Pathol.* 1955; 60: 369–373.
2. Baker A.R., Silva N.F., Quinn D.W. i wsp. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 5: 1.
3. Park J.H., Park Y.S., Kim Y.J. i wsp. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J. Cardiovasc. Ultrasound* 2010; 18: 121–126.
4. Cho K.I., Kim B.J., Cha T.J. i wsp. Impact of duration and dosage of statin treatment and epicardial fat thickness on the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart Vessels* 2015; 30: 490–497.
5. Alexopoulos N., Melek B.H., Arepalli C.D. i wsp. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (*Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning*). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1956–1961.
6. Wang X., Lin Y., Luo N. i wsp. Short-term intensive atorvastatin therapy improves endothelial function partly via attenuating perivascular adipose tissue inflammation through 5-lipoxygenase pathway in hyperlipidemic rabbits. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2014; 127: 2953–2959.