

Artur Mazur¹, Mariusz Ostański¹, Izabela Szymanik¹, Barbara Kalina-Faska², Aleksandra Januszek-Trzciąkowska²

¹Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego

²Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Tkanka tłuszczowa nasierdziowa — nowy wskaźnik stanu metabolicznego ustroju?

Epicardial adipose tissue — a new metabolic marker?

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2007, tom 3, nr 1, s. 29–32

STRESZCZENIE

Autorzy niniejszej pracy zwracają uwagę na rosnące zainteresowanie pozatrzewnymi magazynami tłuszczu, które mogą być wskaźnikami zaburzeń metabolicznych. Prowadzone badania nad tkanką tłuszczową nasierdziową wskazują na jej ściśle anatomiczne i funkcjonalne powiązanie z mięśniem sercowym, a także udział w jego metabolizmie. Dostępność i wiarygodność badania echokardiograficznego w ocenie tkanki tłuszczowej nasierdziowej najprawdopodobniej pozwoli wykorzystać dane z badania do oceny leczenia zespołu metabolicznego.

Słowa kluczowe: serce, tkanka tłuszczowa nasierdziowa, echokardiografia

ABSTRACT

Extravisceral stores of adipose tissue arise increasing interest as they can be markers of metabolic disturbances. Studies on epicardial adipose tissue indicate its close anatomical and functional

relationship with the heart muscle, as well as its role in the cardiac metabolism. Availability and reliability of the echocardiographic examination evaluating epicardial adipose tissue may be used in the management of metabolic syndrome.

Key words: Cardiac muscle, epicardial adipose tissue, echocardiography

Główną rolą tkanki tłuszczowej jest magazynowanie energii w postaci tłuszczów. Tkanka ta, jak wykazano w ostatnich latach, jest jednak nie tylko miejscem syntezy i przechowywania lipidów, ale pełni również funkcje wydzielnicze, wytwarzając wiele różnych aktywnych biologicznie białek i peptydów. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że umiejscowienie tkanki tłuszczowej odgrywa ważną rolę w rozwoju niekorzystnego profilu metabolicznego i ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego zwiększone nagromadzenie tłuszczu trzewnego jest obecnie powszechnie uważane za szczególny czynnik ryzyka zespołu metabolicznego [14]. Zaczęto interesować się również innymi magazynami tłuszczu pozatrzewnego, takimi jak śródpiersie i nasierdzie.

Adres do korespondencji: dr med. Artur Mazur
Kliniczny Oddział Dziecięcy
Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie
ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów
tel.: (017) 866 41 45, faks: (017) 866 42 44
e-mail: drmazur@poczta.onet.pl
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 20.05.2007 Przyjęto do druku: 28.05.2007

Tkanka tłuszczowa nasierdziowa i trzewna rozwijają się z brązowej tkanki tłuszczowej w okresie embriogenezy [5]. U osób dorosłych w sercu w pełni zróżnicowana biała tkanka tłuszczowa często znajduje się w bruzdzie przedsionkowo-komorowej i międzykomorowej, sięgając koniuszka serca. Mniejsze ogniska tłuszczu są również zlokalizowane podnasierdziowo, na wolnej ścianie przedsionków i na około uszek serca. W miarę wzrostu ilości tłuszczu, stopniowo wypełnia on również przestrzeń między komorami, czasami pokrywając całą powierzchnię nasierdzia. Niewielka ilość tkanki tłuszczowej sięga również od nasierdzia do mięśnia serca, najczęściej towarzysząc przydanie naczyń wieńcowych [6]. Wydaje się, że istnieje bliski związek czynnościowy i anatomiczny między tłuszczowymi i mięśniowymi składnikami serca. Mają one to samo zaopatrzenie w krew z naczyń wieńcowych, nie posiadają jednak struktur przypominających powięź (jak w mięśniach szkieletowych), oddzielających warstwę tłuszczową od mięśniowej.

Corradi i wsp. [7] w badaniach przeprowadzonych na świnkach morskich stwierdzili, że w każdej komorze występuje stały stosunek tkanki tłuszczowej do mięśniowej, na który nie wpływa niedokrwienie czy przerost mięśnia sercowego. Dodatni związek między ilością tłuszczu nasierdziowego i masą komory został stwierdzony również w badaniach echokardiograficznych u 60 zdrowych osobników z różnym stopniem otyłości przez Iacobellis i wsp. [8]. Badania autopsyjne i echokardiograficzne sugerują, że wzrost masy mięśnia serca w czasie przerostu serca jest proporcjonalny do wzrostu masy tkanki tłuszczowej nasierdziowej. Obecność znacznej ilości tłuszczu nasierdziowego zwiększa masę komór i powoduje wzrost wysiłku włożonego w pompowanie krwi na obwód [6].

U młodych dorosłych świnek morskich stosunek syntezy, uwalniania i wychwytywania wolnych kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na katecholaminy przez relatywnie małą ilość tkanki tłuszczowej nasierdziowej był znamienne wyższy niż w innych magazynach tłuszczu [5]. Wysokie natężenie lipolizy w tkance tłuszczowej nasierdziowej może być spowodowane przez wiele czynników. Jednym z potencjalnych mechanizmów tego zjawiska jest zmniejszony efekt antylipolityczny insuliny w tkance tłuszczowej trzewnej i zwiększona aktywność receptorów beta-adrenergicznych, szczególnie beta-3 [9, 10]. Zawartość białka w tłuszczu nasierdziowym u świnek morskich jest większa niż w okotonerkowym czy ścięgnistym. Nie stwierdzono różnic w zawartości mitochondriów między magazynami tłuszczu, co sugeruje niską zdolność oksydacyjną tłuszczu nasierdziowego [5, 7].

Bliska zależność anatomiczna tkanki tłuszczowej nasierdziowej i przylegającego mięśnia serca sugeruje możliwe lokalne interakcje między tymi tkankami. W warunkach fizjologicznych tkanka tłuszczowa nasierdziowa działa jako system buforujący toksyczne stężenia kwasów tłuszczowych między mięśniem serca i lokalnymi naczyniami [5, 7]. Stąd zwiększona ilość tłuszczu nasierdziowego może usuwać nadmiar kwasów tłuszczowych, które zaburzają cykl skurczu serca, powodując arytmie komorowe i zaburzenia repolaryzacji [11, 12]. Wysoka aktywność lipolityczna tłuszczu nasierdziowego wskazuje, że tkanka ta może również służyć jako gotowe źródło wolnych kwasów tłuszczowych, pokrywających wzmożone zapotrzebowanie na energię mięśnia sercowego, szczególnie w czasie niedokrwienia.

Tkanka tłuszczowa jest ważnym źródłem licznych cząsteczek aktywnych biologicznie, które wpływają na metabolizm, jak również na odpowiedź naczyniową, immunologiczną i zapalną. Znaczna część z tych czynników ma własności cytokin i dlatego nazywane są adipokinami. Mazurek i wsp. [13] porównali tkankę tłuszczową nasierdziową i podskórną, uzyskaną na początku zabiegu pomostowania wieńcowego. Autorzy ci stwierdzili, że tkanka nasierdziowa produkuje liczne mediatory zapalne, wykazując znamienne wyższą ekspresję chemokin i kilkunastu cytokin zapalnych, takich jak interleukina 1- β , interleukina 6, rozpuszczalny receptor dla interleukiny 6 i czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) w porównaniu z tkanką podskórną. Równocześnie wykazano występowanie nacieków zapalnych w tłuszczu nasierdziowym. Na tej podstawie Mazurek i wsp. [13] wysunęli hipotezę, że TNF- α działa na drodze autokrynnej poprzez receptor insulinowy i zwiększoną lipolizę. Następujące uwolnienie niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych może odpowiadać za insulinooporność tkanek obwodowych, na przykład tłuszczowej, mięśniowej, wątroby i serca. Do tej pory jednak nie znaleziono zależności pomiędzy stanem zapalnym tkanki tłuszczowej nasierdziowej a cukrzycą, otyłością, stężeniem cholesterolu frakcji LDL w surowicy, bądź też reakcją na leki, takie jak statyny, inhibitory ACE czy też antagoniści receptora angiotensyny [13].

Iacobellis i wsp. [14] wykazali ekspresję adiponektyny w białku pochodzącym z adipocytów. Substancja ta ma działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe. Jej stężenie było o 40% niższe w tkance nasierdziowej u pacjentów z chorobą wieńcową w porównaniu ze zdrowymi osobnikami z grupy kontrolnej, niezależnie od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i wieku. W tkance tłuszczowej nasierdziowej

u ludzi stwierdzono również podwyższoną ekspresję rezystyny, kolejnego czynnika wydzielanego przez adipocyty, silnie związanego z insulinoopornością [15].

Proponuje się wiele mechanizmów związanych z sekrecją cytokin zapalnych przez tkankę tłuszczową nasierdziową. Według Kalra i wsp. [16] zwiększona produkcja wolnych rodników tlenowych na skutek niedokrwienia i zaburzenia funkcji mięśnia sercowego może aktywować zależne od rodników sygnały zapalne w tłuszczu trzewnym. Wzrost liczby komórek zapalnych w tkance tłuszczowej nasierdziowej może odzwierciedlać odpowiedź analogiczną do nacieków zapalnych stwierdzanych w przydancie i wokół naczyń przylegających do zaawansowanych zmian miażdżycowych [17, 18]. Mazurek i wsp. [13] sugerowali, że obecność mediatorów zapalenia, takich jak TNF- α , w tkankach otaczających ludzkie naczynia wieńcowe nasierdziowe może prowadzić do zwielokrotnienia stanu zapalnego naczyń, niestabilności blaszek miażdżycowych i nowotworzenia naczyń. Wokółprzydankowe podanie endotoksyn, monocytowego białka chemoattractycznego-1, interleukiny 1- β czy utlenionych LDL wywołuje napływ komórek zapalnych do ściany tętnicy, skurczu naczyń wieńcowych oraz uszkodzenia błony wewnętrznej. To działanie sugeruje, że biologicznie czynne cząsteczki z tkanek otaczających naczynia wieńcowe wpływają na homeostazę tętnic [19]. Lohn i wsp. [20] stwierdzili, że okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa uwalnia również czynniki, które mogą znacząco zmieniać czynność naczyń i prawdopodobnie również czynność mięśnia sercowego. Inne potencjalne konsekwencje reakcji zapalnej pochodzącej z nasierdziowej tkanki tłuszczowej mogą być jednak korzystne, jak na przykład stymulacja angiogenezy i rozwój krążenia obocznego u pacjentów z chorobą wieńcową [13].

Iacobellis i wsp. [21, 22] wykazali, że zwiększenie tłuszczu nasierdziowego u osób dorosłych wiąże się

z licznymi parametrami określającymi zespół metaboliczny, takimi jak stężenie cholesterolu frakcji LDL, stężenie insuliny na czczo, stężenie adiponektyny lub wartość ciśnienia tętniczego. Osoby dorosłe ze stwierdzoną insulinoopornością i niskimi stężeniami adiponektyny wykazywały największą grubość tłuszczu nasierdziowego, niezależnie od BMI.

Tłuszcz nasierdziowy łatwo uwidocznili w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i w rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*), jednak szerokie zastosowanie tych metod dla jego oceny jest niepraktyczne. Iacobellis i wsp. [21, 22] zaproponowali więc użycie echokardiografii do bezpośredniej oceny tkanki tłuszczowej nasierdziowej. Grubość tłuszczu nasierdziowego była mierzona na wolnej ścianie prawej komory serca z osi przymostkowej długiej i krótkiej. Pomiary były również wykonywane z zapisu M-mode uzyskanego z obu powyższych projekcji. Maksymalne wartości z każdego miejsca były mierzone i wliczono wartość średnią. Wiarygodność pomiarów tłuszczu nasierdziowego uzyskana z różnych projekcji była duża. Pomiary wykazały dużą zgodność z wynikami uzyskanymi w MRI. Fakt, że echokardiografia jest rutynowo wykonywana u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowym oznacza, że ten obiektywny pomiar mógłby być łatwo uzyskiwany bez dodatkowych kosztów. Echokardiograficzna ocena tłuszczu nasierdziowego byłaby mniej kosztowna niż MRI i CT i dostarczyłaby danych o parametrach serca, które mogą być przydatne w leczeniu pacjentów z zespołem metabolicznym.

Dotychczas przeprowadzone badania tkanki tłuszczowej nasierdziowej i jej korelacji z otyłością trzewną oraz zespołem metabolicznym prowadzono wyłącznie u osób dorosłych. Autorzy niniejszego opracowania rozpoczęli badania mające na celu poszukiwanie podobnych zależności u dzieci i młodzieży.

Piśmiennictwo

- Ritchie S.A., Connell J.M.: The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007; 17: 319–326.
- Fichna P., Skowronska B.: Powikłania otyłości u dzieci i młodzieży *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006; 12: 223–228.
- Grundey S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110 (2): 227–239.
- Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. i wsp.: Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53 (8): 2087–2094.
- Marchington J.M., Mattacks C.A., Pond C.M.: Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1989; 94 (2): 225–232.
- McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S.; American College of Physicians and the American Physiological Society: Adiposity of the heart, revisited. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (7): 517–524.
- 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.
- Mattacks C.A., Pond C.M.: Site-specific and sex differences in the rates of fatty acid/triacylglycerol substrate cycling in adipose, tissue and muscle of sedentary and exercised dwarf hamsters (*Phodopus sungorus*). *Int. J. Obes.* 1988; 12: 585–597.
- Pond C.M., Mattacks C.A.: The anatomy of adipose tissue in captive Macaca monkeys and its implications for human biology. *Folia Primatol. (Basel)*. 1987; 48: 164–185.
- Manzella D., Grella R., Marfella R., Giugliano D., Paolisso G.: Elevated postprandial free fatty acids are associated with cardiac sympathetic over

- activity in Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1737–1738.
11. Manzella D., Barbieri M., Rizzo M.R. i wsp.: Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2769–2774.
 12. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. i wsp.: Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003; 108: 2460–2466.
 13. Iacobellis G., Pistilli D., Gucciardo M. i wsp.: Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251–255.
 14. McTernan P.G., McTernan C.L., Chetty R. i wsp.: Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2407.
 15. Kalra D.K., Zhu X., Ramchandani M.K. i wsp.: Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor- α and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed myocardial function in hibernating myocardium in humans. *Circulation* 2002; 105: 1537–1540.
 16. Laine P., Kaartinen M., Penttilä A., Panula P., Paavonen T., Kovanen P.T.: Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999; 99: 361–369.
 17. Reingold J.S., McGavock J.M., Kaka S., Tillery T., Victor R.G., Szczepaniak L.S.: Determination of triglyceride in the human myocardium by magnetic resonance spectroscopy: reproducibility and sensitivity of the method. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289: E935–E939.
 18. Shimokawa H., Ito A., Fukumoto Y. i wsp.: Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 769–776.
 19. Lohn M., Dubrovská G., Lauterbach B., Luft F.C., Gollasch M., Sharma A.M.: Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J.* 2002; 16: 1057–1063.
 20. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappatero A., Iannucci C.V., Leonetti F.: Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1084–1087.
 21. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Assael F. i wsp.: Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5163–5168.