

Tkanka tłuszczowa w niewydolności serca — wróg czy przyjaciel?

Krzysztof Myrda, Piotr Rozentryt, Jolanta Nowak, Jacek Niedziela,
Edyta Kawecka, Lech Poloński

III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

Starzenie się społeczeństwa i udoskonalanie metod leczniczych powoduje, że przewlekła niewydolność serca stanowi coraz częstszy problem kliniczny. Udokumentowanym czynnikiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jest otyłość. Można przypuszczać, że nadmierna masa ciała u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pogarsza rokowanie. W wielu badaniach epidemiologicznych nie potwierdzono tego przypuszczenia, sugerując istnienie tak zwanego paradoksu otyłości.

Wyróżnia się tkanki tłuszczowe brunatną i białą. Biała tkanka tłuszczowa pełni funkcje magazynujące oraz posiada zdolności endokrynne. Brunatna tkanka tłuszczowa występuje u wszystkich nowo narodzonych ssaków, w tym u człowieka. Jej podstawową funkcją jest produkcja ciepła na drodze bezdrzeniowej termogenezy.

Termin adiposopatia określa patologiczny stan tkanki tłuszczowej powstały w przebiegu przewlekłego dodatniego bilansu energetycznego i objawia się zaburzeniami funkcji tkanki. Obserwuje się przede wszystkim wzrost produkcji adipokin przez adipocyty, nasilenia chemotaksji komórek układu odpornościowego do tkanki tłuszczowej, prowadzący do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego w obrębie tkanki. Ponadto zjawiskiem towarzyszącym rozwijającej się adiposopatii jest hiperleptynemia z ośrodkową opornością oraz spadek produkcji adiponektyny przez adipocyty.

W niniejszej pracy przedstawiono zarys metabolizmu tkanki tłuszczowej w warunkach fizjologicznych, podstawowe nieprawidłowości tego metabolizmu w przebiegu przewlekłego dodatniego bilansu energetycznego oraz u osób z niewydolnością serca. Obecnie nie poznano dokładnie mechanizmu tak zwanego paradoksu otyłości w niewydolności serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 4: 232–241)

Słowa klucze: przewlekła niewydolność serca, paradoks otyłości, tkanka tłuszczowa, adiposopatia

Odwrócona epidemiologia nadwagi i otyłości w niewydolności serca

Przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*) jest zespołem chorobowym, będącym

konsekwencją postępującej, przewlekłej dysfunkcji mięśnia sercowego, aparatu zastawkowego lub arytmii. Prowadzą one do upośledzenia perfuzji tkanek i zmian adaptacyjnych, które powodują rozwój charakterystycznych objawów klinicznych.

Adres do korespondencji: lek. Krzysztof Myrda, III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, e-mail: k_myrda@interia.pl

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że częstość występowania CHF wzrasta wraz z wiekiem i występuje u ponad 30% pacjentów w wieku powyżej 80 lat [1].

Wśród najczęstszych przyczyn powstania i postępu CHF należy wymienić: chorobę niedokrwinną serca, nadciśnienie tętnicze, wrodzone i nabyte wady układu zastawkowego serca oraz zaburzenia rytmu [2].

Wyniki licznych badań epidemiologicznych wskazują na związek nadwagi i otyłości ze zwiększoną częstością rozwoju dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, a w konsekwencji ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolności serca [3]. Zgodnie ze współczesnymi koncepcjami patofizjologicznymi otyłość trzewna powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów, węglowodanów oraz przyspiesza rozwój nadciśnienia tętniczego. Jej współwystępowanie z wymienionymi patologiami nazywa się zespołem metabolicznym [4]. Nadwaga i otyłość zostały zdefiniowane w 1997 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) odpowiednio powyżej 25 i 30 [5] — BMI to masa ciała [kg]/wzrost [m])².

Wbrew intuicyjnemu przewidywaniu, że niewydolność serca u osoby z nadwagą lub otyłej powinna się charakteryzować gorszym rokowaniem, w wielu badaniach epidemiologicznych nie potwierdzono takiej zależności. Przeciwnie, obecność nadwagi lub otyłości, przynajmniej do pewnego zaawansowania otyłości, prawdopodobnie wywiera działanie ochronne. Zależność taka występuje zarówno u osób z upośledzoną kurczliwością serca [6–8], jak i u pacjentów z zachowaną czynnością skurczową [6, 9]. Paradoks ten jest nazywany paradoksem otyłości w niewydolności serca lub odwróconą epidemiologią otyłości w niewydolności serca.

Podobnie paradoksalny związek między nadwagą lub otyłością a korzystniejszym, wbrew oczekiwaniom, rokowaniem zaobserwowano u chorych z mocznicą [10, 11], przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [12], chorobami nowotworowymi [13] i innymi chorobami, których wspólną cechą są przewlekły proces zapalny i katabolizm.

Istnieje wiele różnych hipotez, za pomocą których próbuje się wyjaśnić paradoks otyłości w niewydolności serca. Najbardziej prawdopodobną wydaje się hipoteza mówiąca o tym, że zwiększona masa tłuszczowa, która stanowi rezerwuuar energetyczny, pozwala dłużej przetrwać okresy katabolizmu typowe dla zaostrzeń niewydolności serca. Nasilony, zwłaszcza długo trwający katabolizm, prowadzi do wyniszczenia (kacheksja).

Termin kacheksja wywodzi się z języka greckiego — *kakos* (zły), *hexis* (stan). Podstawowym wyznacznikiem kacheksji jest spadek bezobrzękowej masy ciała [14]. Anker i wsp. w swoich pracach nad kacheksją w niewydolności serca określili ją jako ubytek bezobrzękowej masy ciała o ponad 6% od początku trwania objawów CHF [15] i zjawisko to charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem [16]. Ponadto należy zauważyć, że w odróżnieniu od utraty masy ciała w przebiegu głodzenia, gdzie utrata dotyczy przede wszystkim masy tłuszczowej, wyniszczenie powoduje utratę mas tłuszczowej, mięśniowej [17] i kostnej [18].

Przyczyny rozwoju kacheksji są złożone. Obserwacje kliniczne i badania doświadczalne wskazują, że istotną rolę może odgrywać dieta zawierająca zbyt mało energii [19], białka [20] i niektórych mikroelementów [21]. Ponadto typowymi cechami patofizjologicznymi CHF są: wzmożona stymulacja współczulna, podwyższenie osoczonego stężenia reniny oraz wysokie stężenie cytokin prozapalnych, czyli: czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*), interleukin: IL-1, IL-6 oraz interferonu γ . Wykazano, że wszystkie te zjawiska prowadzą do zapalenia, katabolizmu i utraty masy ciała [22]. Obecność obfitej tkanki tłuszczowej, zawierającej duże ilości triglicerydów, może być elementem ochronnym w stosunku do nasilonego katabolizmu. Ponadto zwraca się uwagę na istotny niedobór w niewydolności serca różnych hormonów o działaniu anabolicznym, takich jak: hormon wzrostu, testosteron i insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) [23].

Przytoczone powyżej fakty oraz wzrost częstości nadwagi i otyłości u chorych z CHF, za co częściowo odpowiada leczenie β -adrenolitykami wpływającymi na wzrost masy ciała [24], zwiększając zainteresowanie tkanką tłuszczową i skłaniają do poszukiwania przyczyn obserwowanych zależności.

Tłuszcz a tkanka tłuszczowa

Biochemicznie tłuszczem określa się związki estrowe wolnych kwasów tłuszczowych i alkoholi. Tkanka tłuszczowa jest rodzajem tkanki łącznej odpowiedzialnej za gromadzenie tłuszczu stanowiącego materiał zapasowy do produkcji energii. Podstawowym rodzajem komórek tkanki tłuszczowej są adipocyty. Dzięki odkryciu leptyny (produktu genu *ob/ob*) oraz adiponektyny, rezystyny, omentyny i wielu innych białek syntetyzowanych i wydzielanych do krążenia systemowego przez tkankę tłuszczową ustalono, że tkanka ta jest aktywnym orga-

nem endokrynnym — największym gruczołem wydzielniczym ustroju [25].

Histologicznie w organizmie występują dwa rodzaje tkanki tłuszczowej:

- tkanka tłuszczowa brunatna (BAT, *brown adipose tissue*),
- tkanka tłuszczowa biała (WAT, *white adipose tissue*).

Tkanka tłuszczowa brunatna

Brunatna tkanka tłuszczowa wywodzi swoją nazwę od widocznego makroskopowo brunatnego zabarwienia. Pod względem mikroskopowym wiąże się to z gęstą siecią naczyń włosowatych i dużym wewnątrzkomórkowym nagromadzeniem mitochondriów. Poza mitochondriami charakterystyczne dla BAT są liczne zbiorniki cytozolowe zawierające tłuszcz.

Tkanka ta występuje u zwierząt, które okresowo podlegają hibernacji oraz u wszystkich nowo narodzonych ssaków, w tym u człowieka. Największe nagromadzenie BAT u ludzi występuje u noworodków. Adipocyty BAT zanikają z wiekiem lub pełnią funkcję magazynową tłuszczu, analogicznie do komórek WAT. Cypess i wsp. [26] zidentyfikowali aktywne komórki BAT u ludzi dorosłych. Wykazali, że u osób po 65. roku życia liczba aktywnych komórek BAT jest odwrotnie proporcjonalna do BMI. Lowell i wsp. postawili hipotezę, że obecność komórek brunatnej tkanki tłuszczowej chroni przed rozwojem otyłości. Hipoteza ta znajduje potwierdzenie w badaniach u pewnego szczepu myszy, które w wyniku mutacji są pozbawione odpowiedniego BAT, a ich podstawową cechą fenotypową okazała się otyłość [27].

Brunatna tkanka tłuszczowa znajduje się głównie w tkance podskórnej okolicy międzyłopatkowej, śródpiersiu. Tkanka ta występuje także wzdłuż pęczka naczyniowo-nerwowego szyi, w dole pachowym, w okolicy nerek i nadnerczy.

Chociaż triglicerydy stanowią 30–50% masy komórki brązowej tkanki tłuszczowej [28], to podstawową jej funkcją nie jest funkcja magazynowa, lecz produkcja ciepła na drodze tak zwanej niedrżeniowej termogenezy. Pod wpływem zimna — za pośrednictwem stymulacji β -adrenergicznej lub wysokokalorycznej diety — komórki brunatnej tkanki tłuszczowej produkują 300-krotnie więcej ciepła w przeliczeniu na jednostkę masy niż inne komórki [29].

Podstawą niedrżeniowej termogenezy jest białko rozsprzęgające typu 1 (UCP-1, *uncoupling protein-1*), które składa się z 306 aminokwasów o struk-

turze przestrzennej α -helisy. Należy do rodziny tak zwanych nośników mitochondrialnych, zlokalizowanych wyłącznie w obrębie wewnętrznej błony mitochondrium komórek BAT, i stanowi aż 10% białek tej błony [30].

Mechanizm fosforylacji oksydacyjnej służy wytworzeniu różnicy potencjałów przez wewnętrzną błonę mitochondrialną. Powstały gradient jest wykorzystywany przez syntetazę adenosynotrifosforanową [syntetazę trifosforanu adenosyny (ATP, *adenosine triphosphate*)], zlokalizowaną w obrębie wewnętrznej błony mitochondrium do syntezy wiązania wysokoenergetycznego ATP. Obecność białka UCP-1 niweluje wytworzoną różnicę potencjałów, zmniejsza efektywność syntazy ATP i zwiększa ilość wytwarzanego ciepła.

Tkanka tłuszczowa biała

Białą tkankę tłuszczową tworzą adipocyty, czyli dojrzałe komórki tkanki tłuszczowej, komórki młode, czyli pre-adipocyty, oraz zrąb łącznotkankowy, który jest stworzony przez fibroblasty, makrofagi, komórki zrębu naczyniowego i układu nerwowego i substancję pozakomórkową. Histologicznie w obrębie komórki adipocyta można zidentyfikować obwodowo położone jądro i inne elementy morfotyczne komórki (mitochondria, lizosomy, siateczka śródplazmatyczna) oraz centralnie zlokalizowaną tak zwaną „kroplę tłuszczu”. „Kropla tłuszczu” jest wyspecjalizowanym zbiornikiem substancji wewnątrzkomórkowej, w którym są magazynowane triglicerydy [31]. Tkanka tłuszczowa biała jest dominującą postacią tkanki tłuszczowej u ludzi dorosłych i wykazuje zmienność rozmieszczenia w zależności od płci. U mężczyzn gromadzi się ona przede wszystkim w lokalizacji trzewnej (typ androidalny), a u kobiet głównie podskórnie w okolicy bioder i ud (typ gynoidealny). Podstawową funkcją komórek WAT jest metabolizm lipidów, przez co należy rozumieć wychwyt z krwi, lipogenezę, magazynowanie tłuszczów i lipolizę oraz wydzielanie wolnych kwasów tłuszczowych do krwi w miarę potrzeb metabolicznych ustroju. Źródłem triglicerydów magazynowanych w adipocytach są triglicerydy dostarczane z pokarmem i triglicerydy syntezowane endogennie ze związków nietłuszczowych.

Lipazy jelita cienkiego trawią egzogenne triglicerydy do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu. Na drodze transportu aktywnego powstałe produkty wnikają do enterocytów. W obrębie cytozolu, przy udziale enzymów estryfikujących, następuje resynteza triglicerydów. W wyniku połączenia triglicerydów, cholesterolu i jego estrów oraz apolipo-

protein (apo-A, apo-B, apo-C, apo-E) w biegunie naczyniowym enterocytów powstają chylomikrony. Na drodze egzocytozy są one uwalniane do podśródbłonkowych naczyń limfatycznych, którymi w postaci chłonki są transportowane do komórek docelowych. Pod wpływem lipazy lipoproteinowej, „zakotwiczonej” w błonie śródbłonka naczyń włosowatych, wolne kwasy tłuszczowe są uwalniane z chylomikronów.

Lipaza lipoproteinowa jest 448-aminokwasową glikoproteiną syntezowaną między innymi przez adipocyty. Jest ona wydzielana do przestrzeni pozakomórkowej, gdzie przez siarczan heparanu wiąże się z błoną śródbłonka. Na drodze dyfuzji biernej oraz transportu aktywnego wolne kwasy tłuszczowe wnikają do adipocytów. W transporcie aktywnym wolnych kwasów tłuszczowych przez błonę komórkową uczestniczą białka: białko transportujące kwasy tłuszczowe 1 (FATP-1, *free acid transport protein 1*) i białko transportujące kwasy tłuszczowe 4 (FATP-4, *free acid transport protein 4*). Białka FATP-1 i FATP-4 są syntezowane wyłącznie przez adipocyty. Insulina stymuluje translokacje tych białek z cytozolu do błony komórkowej, a nasilenie ich translokacji jest równoważne z wychwytem wolnych kwasów tłuszczowych przez adipocyty [32]. Tym sposobem insulina powoduje gromadzenie triglicerydów w adipocytach.

W procesie uwalniania triglicerydów z adipocytów główną rolę odgrywają białka związane z „kroplą tłuszczu” oraz lipazy. Do tych ostatnich należy zaliczyć lipazę wrażliwą na hormony (HSL, *hormone-sensitive lipase*), lipazę triglicerydów (ATGL, *adipose triglyceride lipase*) i lipazę monoglicerydową (MGL, *monoglycerid lipase*).

Najważniejszym białkiem płaszcz „kropli tłuszczu”, które modyfikuje metabolizm lipidów, jest perilipina. Jest ona głównym białkiem strukturalnym płaszcz otaczającego „krople tłuszczu”. Ekspresję perilipiny obserwuje się wyłącznie w adipocytach i komórkach tkanek wydzielających steroidy. Jej główna funkcja polega na hamowaniu lipolizy przez uniemożliwienie powstania połączenia lipaza–triglicerydy. Fosforylacja perilipiny znosi jej funkcje. Perilipina działa przeciwnie w stosunku do opisanych poniżej lipaz z wyjątkiem ATGL.

Lipoliza triglicerydów w adipocycie przebiega ze stopniowym odłączaniem pojedynczych łańcuchów acylowych (trigliceryd → dwugliceryd + łańcuch acylowy → monogliceryd + łańcuch acylowy → glicerol + łańcuch acylowy).

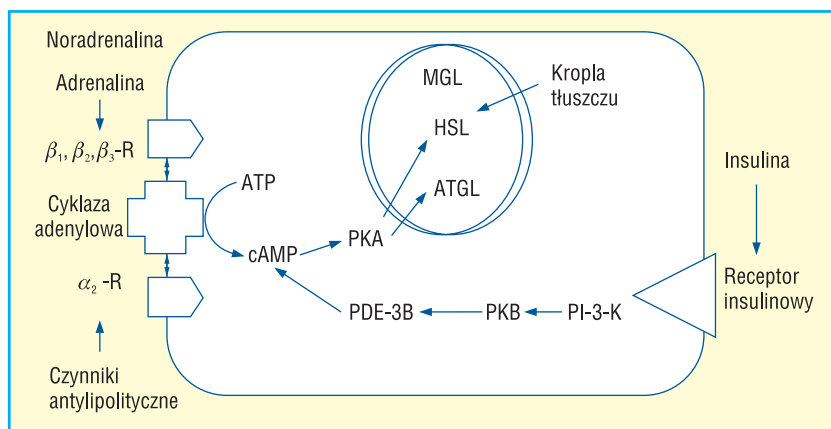
Lipaza wrażliwa na hormony jest enzymem cytozolowym, zdolnym do hydrolizowania wiązań estrowych triglicerydów, dwuglicerydów, estrów cholesterolu i estrów retinolowych. Głównym bodź-

cem stymulującym lipolizę jest stymulacja β -adrenergiczna. W wyniku aktywacji kaskady kinaz białkowych, pod wpływem kinazy białkowej A lub kinazy białkowej G, dochodzi do fosforylacji cząsteczek HSL. Następuje translokacja HSL w kierunku płaszcz białkowego „kropli tłuszczu”. Do aktywacji HSL dochodzi również po połączeniu FABP-4 z N-końcem enzymu.

Lipaza triglicerydów jest stosunkowo niedawno odkrytym enzymem hydrolizującym lipidy wewnątrzkomórkowe. Wykazuje aktywność hydrolazy, transacylazy i fosfolipazy. Posiada dużo większe powinowactwo do triglicerydów niż HSL, nie hydrolizuje monoglicerydu, estrów cholesterolu i estrów retinolowych. Enzym ulega aktywacji po połączeniu się z kofaktorem — swoistą domeną 5 (ABHD5, α , β -*hydrolase fold domains 5*). ABHD5 łączy się z perilipiną na powierzchni kropli tłuszczu. W wyniku powstałego połączenia ATGL-ABHD5-perilipina, zwiększa się 20-krotnie zdolność kompleksu do hydrolizowania triglicerydów [33]. Schweiger i wsp. [33] wykazali, że u myszy aktywność HSL i ATGL odpowiada za 95% zdolności hydrolitycznych triglicerydów zgromadzonych w komórkach białej tkanki tłuszczowej.

Lipaza monoglicerydowa jest 302-aminokwasowym enzymem cytozolowym, hydrolizującym 2-monoglicerydy do glicerolu i reszty acylowej. Jego aktywność reguluje ilość substratów nagromadzonych w komórce.

Proces lipolizy w adipocytach podlega regulacji przez wiele czynników. Głównymi jego aktywatorami są katecholaminy (ryc. 1). Adipocyty wykazują zarówno ekspresję receptorów β_1 , β_2 , β_3 , jak i α_2 . Poprzez pobudzenie receptorów β_1 , β_2 , β_3 następuje aktywacja cykazy adenylanowej i synteza cyklicznego 3,5-monofosforanu adenozyliny (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) z ATP. Aktywacja receptora α_2 hamuje aktywność cykazy adenylanowej. Z powyższego wynika, że efekt końcowy oddziaływania katecholamin na proces lipolizy zależy głównie od stosunku liczby receptorów α/β w błonie komórkowej adipocytu. W przeprowadzonych badaniach [34, 35] wykazano różnice w stopniu lipolizy pod wpływem katecholamin w adipocytach tkanki tłuszczowej trzewnej oraz tkanki tłuszczowej podskórnej. Okazało się, że adipocyty trzewne wykazują większą ekspresję receptorów β_1 i β_2 niż α_2 . Odwrotną sytuację zaobserwowano w przypadku adipocytów tkanki tłuszczu podskórnej. Ma to bardzo duże znaczenie dla powstawania zaburzeń metabolicznych. Duże nagromadzenie tłuszczu w lokalizacji trzewnej, gdzie adipocyty wykazują wysoką ekspresję β_1 i β_2 , a małą ekspresję α_2 — są więc



Rycina 1. Schemat regulacji lipolizy w adipocycie

HSL (*hormone-sensitive lipase*) — lipaza wrażliwa na hormony; ATGL (*adipose trigliceryde lipase*) — lipaza triglicerydów; MGL (*monogliceryd lipase*) — lipaza monoglicerydowa; PI-3-K (*phosphatidylinositide 3-kinase*) — kinaza 3-fosfatydyloinozytolu; PKB (*protein kinase B*) — kinaza białkowa B; PDE-3B (*phosphodiesterase type 3B*) — fosfodiesteraza 3B; cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) — cykliczny 3,5-monofosforan adenylozyny; ATP (*adenosine triphosphate*) — trifosforan adenylozyny; PKA (*protein kinase A*) — kinaza białkowa 2

bardzo podatne na bodźce aktywujące lipolizę — prowadzi do łatwego i nasilonego uwalniania triglicerydów i daje substrat do powstawania dyslipidemii i insulinooporności.

Insulina — najważniejszy hormon anaboliczny organizmu — odgrywa znaczącą rolę w regulacji lipolizy. Po połączeniu insuliny z receptorem insulinowym, który znajduje się w błonie adipocytu, następuje kolejno aktywacja kinazy-3-fosfatydyloinozytolu (PI-3-K, *phosphatidylinositide 3-kinase*) oraz kinazy białkowej B (PKB, *protein kinase B*). Ta ostatnia fosforyluje fosfodiesterazę 3B (PDE-3B, *phosphodiesterase type 3B*), doprowadza do jej aktywacji, przez co następuje hydroliza cAMP do AMP i spowolnienie lipolizy.

Niedobór insuliny lub insulinooporność powoduje utratę lub zmniejszenie hamowania lipolizy w adipocytach, a w konsekwencji rozpad triglicerydów i ich „eksport” poza tkankę tłuszczową. Stanowi to patofizjologiczną podstawę lipotoksyczności.

Funkcja endokrynną białej tkanki tłuszczowej

Doświadczenia ostatnich lat uzasadniają w pełni uznanie tkanki tłuszczowej białej za aktywny organ endokrynną. Tkanka ta syntezuje wiele biologicznie czynnych peptydów o bardzo zróżnicowanych funkcjach (tab. 1). Wśród nich są klasyczne hormony, a także cytokiny, które w przypadku ich syntezy w tkance tłuszczowej są nazywane adipokinami. Związki syntetyzowane w tkance tłuszczowej wy-

kazują szerokie spektrum działań i jednocześnie stawiają tkankę tłuszczową w roli jednego z głównych regulatorów procesów metabolicznych organizmu. Poniżej omówiono cechy najważniejszych i najlepiej zbadanych związków.

Leptyna była pierwszym odkrytym hormonem produkowanym przez komórki tkanki tłuszczowej. Pierwotnie zidentyfikowano ją u otyłych myszy i nazwano produktem genu *ob* (*ob, obesity gene*). Leptyna jest 167-aminokwasowym białkiem. Syntezowana jest głównie przez adipocyty, a niewielkie ilości wydzielają również komórki trofoblastu łożyska, komórki błony śluzowej żołądka i mięśni szkieletowych [36]. Pod względem fizjologicznym stężenie leptyny w osoczu jest pozytywnie skorelowane z BMI i procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie [37]. Jej stężenie odzwierciedla ustrojowe rezerwuary tłuszczu.

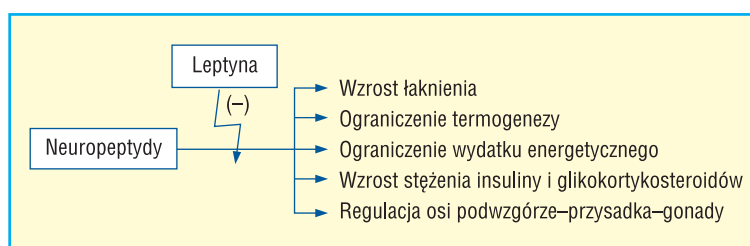
Podstawowym działaniem leptyny jest bezpośrednio hamowanie w neuronach podwzgórza wydzielania neuropeptydu Y, który jest jednym z najważniejszych neuroprzekaźników zaangażowanych w regulację metabolizmu energetycznego ustroju. Funkcje neuropeptydu Y oraz wpływ leptyny na jego działanie przedstawiono na rycinie 2.

Interesującym efektem działania leptyny jest również modulacja odpowiedzi układu odpornościowego, zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej. Pierwsze wzmianki o wpływie czynnika oddziałującego przez receptor oznaczony później jako OB-R na układ odpornościowy pojawiły się na długo przed określeniem struktury leptyny [38, 39]. Opi-

Tabela 1. Biologiczne czynniki peptydy WAT

Białka produkowane i wydzielane przez adipocyty	
Białka hormonalnie czynne	Adiponektyna, leptyna, visflatyna, omentyna, rezystyna, adiposyna
Adipokiny	TNF- α , TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1
Białka związane z układem krzepnięcia	PAI-1, TF
Białka ostrej fazy	Haptoglobina, SAA-3, RBP
Białko układu RAA	Angiotensynogen
Enzymy związane z metabolizmem steroidów	Aromataza, dehydrogenaza 17-beta-hydroksysteroidowa
Czynniki pobudzające angiogenezę	VEGF, NGF
Białka związane z metabolizmem i transportem lipidów	ApoE, lipaza lipoproteinowa, białko transportujące estry cholesterolu

TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworu, TGF (*tumor growth factor*) — transformujący czynnik wzrostu, IL — interleukina, MCP (*monocyte chemotactic protein*) — białko chemotaktyczne monocytów, PAI (*plasminogen-activator inhibitor*) — inhibitor aktywatora plazminogenu, TF (*tissue factor*) — czynnik tkankowy, SAA-3 (*serum amyloid A protein*) — 3-białko; RBP (*retinol-binding protein*) — białko wiążące retinol; RAA (*renin-angiotensin-aldosterone*) — układ renina-angiotensyna-aldosteron; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego; ApoE — apolipoproteina; NGF (*nerve growth factor*) — czynnik wzrostu nerwu

**Rycina 2.** Wpływ leptyny na funkcje neuropeptydu Y

sywano w nich znamienne wzrost śmiertelności myszy z mutacją genu dla OB-R w przebiegu infekcji Coxackie virus grupy B. Sugerowało to udział szlaku sygnalizującego przez receptor OB-R w poprawie odpowiedzi immunologicznej. W późniejszym okresie Howard i wsp. [40] wykazali, że spadkowi w wyniku głodzenia stężenia leptyny we krwi towarzyszy pogorszenie odpowiedzi układu odpornościowego. Prawidłowa funkcja układu odpornościowego powracała po egzogennym uzupełnieniu leptyny do fizjologicznego stężenia, niezależnie od stanu odżywienia.

Wraz ze wzrostem stężenia leptyny obserwuje się zwiększoną proliferację i nasilenie zdolności fagocytarnych monocytów/makrofagów oraz zwiększenie stężenia aktywnych komórek NK (*natural killer*). Przez receptory OB-R, obecne w błonie komórkowej neutrofilów, leptyna nasila ich zdolności chemotaktyczne oraz zwiększa zdolności do produkcji aktywnych form tlenu [41].

Wpływ leptyny na odpowiedź nabytą wiąże się z wyraźnym wzrostem proliferacji limfocytów T, nasileniem ich konwersji do limfocytów Th1 oraz wzrostem produkcji interleukiny 2 (IL-2). W przebiegu

ostrego stanu zapalnego podwyższone stężenie cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , IL-1, IL-6, wzmacnia ekspresję leptyny w adipocytach i znamienne wpływa na podwyższenie jej stężenia w surowicy [42]. Obserwacje te wskazują na udział leptyny i jej receptorów w modulacji odpowiedzi immunologicznej ustroju.

Innym białkiem wydzielanym przez tkankę tłuszczową jest adiponektyna, która jest 244-aminokwasowym białkiem syntezowanym wyłącznie przez adipocyty. Jego synteza wzrasta wraz z dojrzewaniem komórki. Receptory dla adiponektyny — AdipoR1 i AdipoR2 — są zlokalizowane w błonach komórkowych wszystkich komórek organizmu, przy czym największa ekspresja receptora AdipoR1 i AdipoR2 występuje odpowiednio na komórkach mięśni szkieletowych i na hepatocytach. Wskazuje to na duże znaczenie adiponektyny w regulacji wielu procesów na poziomie tkanek. Mimo że wyniki badań dotyczących dokładnego mechanizmu i biologicznego efektu działania adiponektyny nie są jednoznaczne, podkreśla się jej działanie przeciwcukrzycowe i antymiażdżycowe. Za pośrednictwem receptora aktywowanego proliferatorami peroksy-

somów (PPAR- α , *peroxisome proliferator activated receptor*) oraz receptora adiponektynowego, przez fosforylację kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK), dochodzi do spadku nasilenia glukoneogenezy w wątrobie i zwiększenia wychwytu glukozy przez miocyty. Działanie przeciwmiażdżycowe wiąże się z poprawą profilu lipidowego i zmniejszeniem ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna.

Zaobserwowano, że u osób otyłych [43], z nadciśnieniem tętniczym [44], dochodzi do znamiennej obniżenia stężenia adiponektyny w surowicy krwi. Z kolei zmniejszenie stężenia adiponektyny wiąże się ze stopniem insulinooporności [45].

Chora tkanka tłuszczowa, czyli adiposopatia

Adiposopatia („*sick fat*” – „chora tkanka tłuszczowa”) jest nowo powstałym terminem, stworzonym na podstawie badań ostatnich lat. Określa on patologiczny stan tkanki tłuszczowej powstały między innymi w przebiegu dodatniego bilansu energetycznego i objawiający się zaburzeniami endokrynnymi i immunologicznymi tej tkanki.

Uwarunkowania genetyczne, nieprawidłowa dieta, brak aktywności fizycznej są czynnikami predysponującymi do rozwoju pierwotnego zaburzenia gospodarki lipidowej. Dodatni bilans energetyczny prowadzi do kumulacji triglicerydów w adipocytach. Fizjologiczną odpowiedzią tkanki tłuszczowej jest hipertrofia jej komórek i dojrzewanie pre-adipocytów. Zwiększenie objętości oraz liczby komórek tkanki tłuszczowej powoduje zmniejszenie gęstości naczyń krwionośnych, hipoksję oraz nagromadzenie szkodliwych produktów przemiany materii w tkance tłuszczowej. Początkowo fizjologiczne stężenie leptyny wzrasta i powoduje zwiększenie liczby komórek układu odpornościowego znajdujących się w tkance tłuszczowej, co prowadzi do jej zapalenia.

Z drugiej strony hiperleptynię, występującą w otyłości prostej, prawie zawsze wiązano z ośrodkową opornością na działanie leptyny i brakiem skutecznego ograniczenia przyjmowania pokarmów [46]. Przypuszczano, że oporność ta wiąże się z nieprawidłowością bariery krew-mózg, defektem receptora dla leptyny lub zaburzeniem przekazywania postreceptorowego. Zmniejszony stosunek stężenia leptyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu u osób otyłych [47] sugeruje, że za większość oporności na leptynę odpowiada defekt transportu przez barierę krew-mózg. Banks i wsp. [48] stwierdzili, że wysokie stężenie triglicerydów leży u podstaw oporności leptynowej.

Fizjologicznie w tkance tłuszczowej znajdują się makrofagi oraz limfocyty CD 4+ i CD 8+. W otyłości prostej dochodzi do wzrostu stężenia krążących cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, TNF- α i chemokin: białka regulowane przez aktywację, ekspresjonowane i wydzielane przez limfocyty T (RANTES, *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemotactic protein 1*), IL-8, białka zapalnego makrofagów 1 (MIP-1, *macrophage inflammatory proteins 1*). Dotychczas nie ustalono jednoznacznie mechanizmu tego zjawiska. Liczba obecnych w tkance tłuszczowej makrofagów zwiększa się z 10% u osób szczupłych do 40–50% u osób otyłych [49]. Aktywowane makrofagi wzmagają produkcję cytokin prozapalnych IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α i wolnych rodników tlenowych. Wzrasta aktywność limfocytów Th2 oraz produkcja specyficznych dla nich cytokin (IL-4, IL-13). Nasilają one aktywność makrofagów.

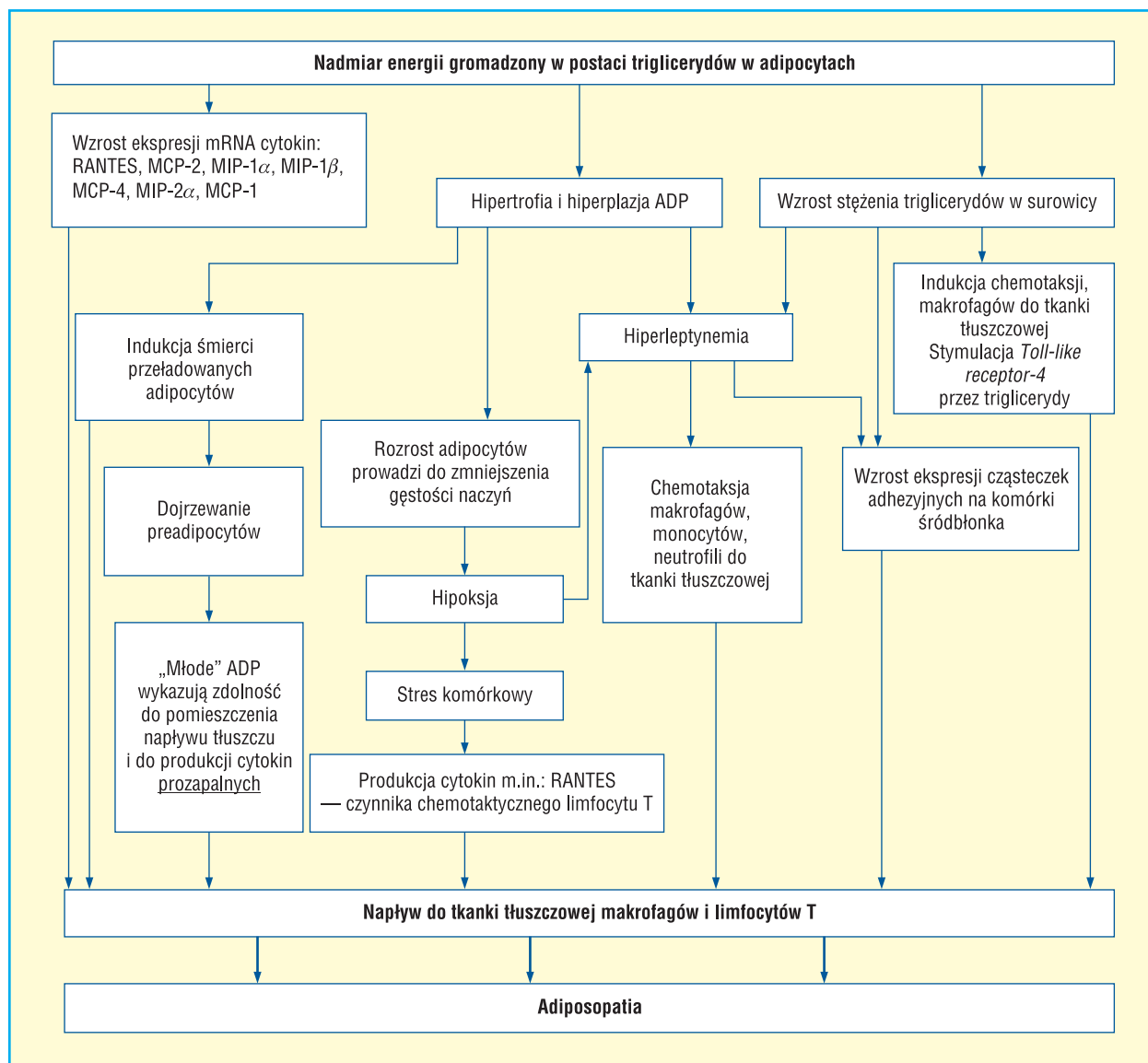
Obserwowana u osób otyłych wzmożona stymulacja adrenergiczna oraz wzrost stężenia cytokin prozapalnych nasilają lipolizę. Podwyższenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w sposób pośredni, przez wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych, i bezpośredni, przez indukcję chemotaksji makrofagów do tkanki tłuszczowej za pośrednictwem receptora TLR-4 (*toll-like-receptor 4*), nasila napływ kolejnych komórek układu odpornościowego (neutrofile, monocyty/makrofagi, limfocyty) do tkanki tłuszczowej. Opisane zmiany prowadzą do rozwoju lokalnego procesu zapalnego i zaburzenia równowagi endokrynej i immunologicznej tkanki. Szczegóło przebiegu tego procesu przedstawiono na rycinie 3.

Obecność adiposopatii jest patofizjologicznym wykładnikiem insulinooporności, rozwoju cech zespołu metabolicznego i jego konsekwencji w postaci powikłań sercowo-naczyniowych.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Rozwój cywilizacyjny przyczynił się do wydłużenia życia człowieka i poprawy jego jakości. Jednocześnie pojawiły się nowe problemy — nadwaga, otyłość i ich konsekwencje. Związek tych czynników z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz odkrycie zdolności modulacji metabolizmu organizmu przez działanie auto-, para- i endokrynną tkanki tłuszczowej było czynnikiem wpływającym na zainteresowanie naukowców tą tkanką, jej fizjologią i patologią.

Jak już wskazano, tkanka tłuszczowa ze względu na swoje liczne funkcje istotnie wpływa na funkcjonowanie całego organizmu.



Rycina 3. Patomechanizm rozwoju adiposopatii; RANTES (*regulated on activation, normal T expressed and secreted*) — chemokina B syntetyzowana przez limfocyty T; MCP (*monocyte chemoattractant protein*) — białko chemotaktyczne dla monocytów; MIP (*macrophage inflammatory proteins*) — białko zapalne makrofagów

W przebiegu przewlekłego dodatniego bilansu energetycznego dochodzi do zwiększenia liczby adipocytów, rozwoju leptynoooporności, obniżenia stężenia adiponektyny (w tym zniesienia jej zdolności ochronnych), zwiększenia odsetka komórek układu odpornościowego obecnych w tkance tłuszczowej. Prowadzi to do patologicznych zmian w samej tkance. Powstały w ten sposób nieprawidłowo funkcjonujący „chory tłuszcz” oddziałuje na cały metabolizm.

Interesującym zagadnieniem jest tak zwany paradoks otyłości. Stwierdzenie poprawy rokowania u otyłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca jest zaskakujące. Wymaga jednak dal-

szych badań, aby jednoznacznie wyjaśnić przyczyny zaistniałego zjawiska.

Niezależnie od paradoksu otyłości nadmiar masy ciała jest udokumentowanym czynnikiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Należy także podkreślić, że zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej jest korzystne i poprawia rokowanie u pacjentów w ramach prewencji wtórnej.

Piśmiennictwo

1. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure. *Am. Heart J.* 1991; 121: 951–957.

2. Goldberg L.R. Heart failure. *Ann. Inter. Med.* 2010; 152: ITC6-1.
3. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. i wsp. Obesity and the risk of heart failure. *New Engl. J. Med.* 2002; 347: 305–313.
4. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. i wsp. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
5. Sharma A.M., Kushner R.F. A proposed clinical staging system for obesity. *Int. J. Obes.* 2009; 33: 289–295.
6. Guder G., Frantz S., Bauersachs J. i wsp. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 563–571.
7. Kenchaiah S., Pocock S.J., Wang D. i wsp. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2007; 116: 627–636.
8. Antígona O., Raj P., Kamyar K.Z. i wsp. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am. Heart J.* 2008; 156: 13–22.
9. John R.K., Paul A.H. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: A U-shaped relationship. *Am. Heart J.* 2010; 159: 75–80.
10. Honda H., Quershi A.R., Axelsson J. i wsp. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 633–638.
11. Speakman J.R., Westerterp K.R. Reverse epidemiology, obesity and mortality in chronic kidney disease: modelling mortality expectations using energetics. *Blood Purific.* 2010; 29: 150–157.
12. Prescott E., Almdal T., Mikkelsen K.L. i wsp. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Res. J.* 2002; 20: 539–544.
13. Kalantar-Zadeh K., Horwich T.B., Oreopoulos A. i wsp. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr. Op. Clin. Nutr. & Met. Care* 2007; 10: 433–442. [10.1097/MCO.0b013e3281a30594](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3281a30594).
14. von Haehling S., Lainscak M., Springer J. i wsp. Cardiac cachexia: A systematic overview. *Pharm. & Ther.* 2009; 121: 227–252.
15. Anker S.D., Negassa A., Coats A.J.S. i wsp. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *The Lancet* 2003; 361: 1077–1083.
16. Anker S.D., Ponikowski P., Varney S. i wsp. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *The Lancet* 1997; 349: 1050–1053.
17. Mancini D., Walter G., Reichek N. i wsp. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1364–1373.
18. Anker S.D., Clark A.L., Teixeira M.M. i wsp. Loss of bone mineral in patients with cachexia due to chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 612–615.
19. Catapano G., Pedone C., Nunziata E. i wsp. Nutrient intake and serum cytokine pattern in elderly people with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 428–434.
20. Aquilani R., Opasich C., Verri M. i wsp. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1218–1223.
21. Arcand J., Floras V., Ahmed V. i wsp. Nutritional inadequacies in patients with stable heart failure. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009; 109: 1909–1913.
22. Anker S.D., Ponikowski P., Clark A.L. i wsp. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 683–693.
23. Jankowska E.A., Biel B., Majda J. i wsp. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006; 114: 1829–1837.
24. Szabó T., von Haehling S., Doehner W. Weight change with beta-blocker use: a side effect put into perspective. *Am. J. Med.* 2008; 121: e15–e15.
25. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010; 316: 129–139.
26. Cypess, A.M., Sanaz L., Gethin W. i wsp. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New Engl. J. Med.* 2009; 360: 1509–1517.
27. Lowell B.B., Susulic W., Hamman W. i wsp. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; 366: 740–742.
28. Trayhurn P. Brown adipose tissue: from thermal physiology to bioenergetics. *J. Biosciences* 1993; 18: 161–173.
29. Power G. Biology of temperature: the mammalian fetus. *J. Developmental Phys.* 1989; 12: 295–304.
30. Kozak L.P., Anunciado-Koza R. UCP1: its involvement and utility in obesity. *Int. J. Obes.* 2008; 32: S32–S38.
31. Zechner R., Kienesberger P., Haemmerle i wsp. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 3–21.
32. Stahl A., Evans J.G., Pattel S. i wsp. Insulin causes fatty acid transport protein translocation and enhanced fatty acid uptake in adipocytes. *Developmental Cell.* 2002; 2: 477–488.
33. Schweiger M., Schreiber R., Haemmerle G. i wsp. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *J. Biological Chem.* 2006; 281: 40236–40241.
34. Lafontan M., Berlan M. Fat Cell α -2-Adrenoceptors: The regulation of fat cell function and lipolysis. *Endocr. Rev.* 1995; 16: 716–738.
35. Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Int. J. Obes.* 1999; 23: 10–13.
36. Cammisotto P.G., Renaud C., Gingras D. i wsp. Endocrine and Exocrine Secretion of Leptin by the Gastric Mucosa. *J. Histochem. Cytochem.* 2005; 53: 851–860.
37. Toth M.J., Gottlieb S.S., Fischer M.L. i wsp. Daily energy requirements in heart failure patients. *Metabolism: Clin. Experimental* 1997; 46: 1294–1298.
38. Meade C.J., Sheena J., Mertin J. Effects of the obese (ob/ob) genotype on spleen cell immune function. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1979; 58: 121–127.
39. Chandra R.K. Cell-mediated immunity in nutritional imbalance. *Fed. Proc.* 1980; 39: 3088–3092.
40. Howard J.K., Lorde G.M., Matarese G. i wsp. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J. Clin. Investigation* 1999; 104: 1051–1059.
41. Cava A.L., Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 371–379.
42. Gualillo O., Eiras S., Lago F. i wsp. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci.* 2000; 67: 2433–2441.

43. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. i wsp. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemic. and Biophys. Res. Communic.* 1999; 257: 79–83.
44. Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T. i wsp. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
45. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. i wsp. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930–1935.
46. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. i wsp. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl. J. Med.* 1996; 334: 292–295.
47. Schwartz M.W., Peskind E., Raskind M. i wsp. Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat. Med.* 1996; 2: 589–593.
48. Banks W.A., Coon A.B., Robinson S.M. i wsp. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes* 2004; 53: 1253–1260.
49. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. i wsp. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Investig.* 2003; 112: 1796–1808.