

Adipokiny w chorobie niedokrwiennej serca

dr hab. n. med. Wojciech Wojakowski, lek. Piotr P. Buszman

III Katedra Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice; American Heart of Poland, Ustroń



Tkanka tłuszczowa jest źródłem hormonów, cytokin i czynników wzrostu, określanymi jako adipokiny. Oprócz adiponektyny i rezystyny w tkance tłuszczowej są produkowane: wisfatyna, apelina, leptyna i czynniki zaangażowane w chemotaksję komórek zapalnych (MCP-1, HGF, NGF), interleukiny (1 β , 6, 8, 10), składowa dopełniacza D, substancje uczestniczące w regulacji ciśnienia tętniczego oraz wazoa aktywne [angiotensyna II, renina, tlenek azotu (NO)], czynniki angiogenne (VEGF), a także biorące udział w regulacji fibrynolizy (PAI-1). Tkanka tłuszczowa jest także źródłem komórek progenitorowych śródbłonna uczestniczących w procesach naprawczych endotelium. Nic więc dziwnego, że substancje produkowane w tkance tłuszczowej nie tylko modulują czynność układu sercowo-naczyniowego i ogólnoustrojową reakcję zapalną, ale także mogą być rozpatrywane jako potencjalne czynniki prognostyczne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (ChNS) [1].

Najwięcej danych w piśmiennictwie dotyczy adiponektyny, która wywiera wiele korzystnych działań z punktu widzenia fizjologii układu sercowo-naczyniowego. Komórkami efektorowymi są komórki śródbłonna (zmniejszenie ekspresji cząstek adhezyjnych, hamowanie apoptozy, zwiększona produkcja NO), komórki mięśni gładkich tętnic (hamowanie proliferacji i migracji), płytki krwi (hamowanie agregacji), makrofagi (hamowanie szlaku sygnałowego NF- κ B, zmniejszona akumulacja lipidów) oraz limfocyty T. Podawana doustnie adiponektyna powoduje redukcję obszaru martwicy w przebiegu uszkodzenia niedokrwiennego i reperfuzyjnego w modelu doświadczalnego zawału serca [2]. Co istotne, adiponektyna poprawia także insulinowrażliwość. Ponieważ adiponektyna wykazuje działanie plejotropowe, przeprowadzono liczne badania oceniające jej przydatność prognostyczną. Dostępne dane w sposób spójny wykazują, że stężenia adiponektyny są niższe u pacjentów z otyłością, cukrzycą typu 2, ChNS, nadciśnieniem tętniczym, wyższym stopniem czynnościowym niewydolności serca oraz zaburzeniami gospodarki lipidowej, a także u osób w podeszłym wieku i palaczy tytoniu. Zarówno wśród pacjentów ze stabilną ChNS,

jak i z ostrymi zespołami wieńcowymi stężenie adiponektyny jest istotnie mniejsze u osób z bardziej zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych. Z kolei regularna aktywność fizyczna i dieta śródziemnomorska powodują zwiększenie stężenia adiponektyny [3]. Tkanka tłuszczowa nie jest jedynym źródłem adiponektyny, gdyż może być ona syntetyzowana także w kardiomiocytach i mięśniach szkieletowych. Nie jest jednak jasne, jaka część krążącej adiponektyny pochodzi z tych źródeł. Niedawno opublikowane prace sugerują, że w niewydolności serca może dojść do oporności na działanie adiponektyny związanej ze zmniejszoną ekspresją receptorów typu 1 w mięśniach [4].

Rezystyna jest u ludzi syntetyzowana w adipocytach oraz makrofagach. Jest czynnikiem prozapalnym i upośledzającym insulinowrażliwość [5]. W badaniu *Framingham Offspring Study* stężenia rezystyny wykazywały dodatnią korelację z ryzykiem wystąpienia pierwszego epizodu niewydolności serca. Także u pacjentów z ChNS stężenia rezystyny były wyższe niż u osób zdrowych, choć nie wszystkie publikacje potwierdzają te obserwacje [6].

Kręcki i wsp. [7] przedstawili interesujące zagadnienie, jakim jest wpływ strategii leczenia na stężenia adiponektyny, angiogeniny i rezystyny u pacjentów ze stabilną ChNS. Autorzy oceniali stężenia powyższych parametrów u 107 pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową leczonych farmakologicznie bądź metodą pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Oznaczenia wykonywano przed zabiegiem rewaskularyzacji oraz ponownie po 12 miesiącach. Autorzy stwierdzili, że u pacjentów poddawanych CABG doszło do istotnej redukcji stężeń angiogeniny i adiponektyny po 12 miesiącach od operacji, natomiast u chorych leczonych zachowawczo nastąpiło znamienne zmniejszenie stężenia adiponektyny. Wyniki te stanowią ciekawą hipotezę, którą należy potwierdzić w większej grupie pacjentów. Interesujące byłoby też określenie, jak na stężenia omawianych czynników wpływa rewaskularyzacja metodą PCI. Istnieją dane sugerujące, że oznaczanie stężeń substancji modulujących proces zapalenia może być przydatne w stratyfikacji ryzyka wystąpienia powikłań PCI. Do ograniczeń badania należy z pewnością brak losowego przydziału do grup badanych, co spowodowało, że pacjenci z mniejszym nasileniem dolegliwości dławicowych byli włączani do grupy leczonej zachowawczo, natomiast ci, u których rozległość zmian miażdżycowych i stopień nasilenia dławicy były większe,

byli leczeni operacyjnie. Jak dotąd większe stężenia adiponektyny były uznawane za czynnik protekcyjny, związany z mniejszym ryzykiem. Dlatego też opisywany spadek stężenia adiponektyny po rewaskularyzacji wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Należy również podkreślić, że dotychczas nie ustalono wartości „normy” stężeń dla omawianych adipokin. Dlatego też oznaczanie ich stężeń w różnych sytuacjach klinicznych jest na razie substratem do dyskusji naukowych, a nie źródłem informacji przydatnych w codziennej praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Wiecek A, Adamczak M, Chudek J. Adiponectin: an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22: 981–988.
2. Debinski M, Buszman PP, Milewski K. Controlled reperfusion of infarct related artery with adiponectin in porcine myocardial infarction model. *Eur Heart J*, 2008; 29 (suppl.): 670 (abstract).
3. Springer J, Anker SD, Doehner W. Adiponectin resistance in heart failure and the emerging pattern of metabolic failure in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2010; 3: 181–182.
4. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2010; 3: 185–194.
5. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005; 111: 932–939.
6. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB Sr et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure: The Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 754–762.
7. Kręcki R, Krzemińska-Pakuła M, Peruga ZJ et al. Influence of treatment strategy on serum adiponectin, resistin and angiotensin concentrations in patients with stable multivessel coronary artery disease after one-year follow-up. *Kardiologia Pol*, 2010; 68: 1313–1320.