

Aktywność prozapalna tkanki tłuszczowej – nowe spojrzenie na etiologię miażdżycy

Proinflammatory capacity of adipose tissue – a new insights in the pathophysiology of atherosclerosis

Tomasz Mazurek

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiologia Pol 2009; 67: 1119-1124

Wprowadzenie

Coraz powszechniejsze jest obecnie przekonanie, że przewlekły proces zapalny bierze udział w rozwoju miażdżycy, a także destabilizacji blaszek miażdżycowych. Mechanizm tego przewlekłego procesu zapalnego nie jest jednak poznany. Otyłość, zwłaszcza brzuszna, jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i występowania incydentów sercowo-naczyniowych. W niniejszym artykule przeanalizowano dane sugerujące, że źródłem procesu zapalnego biorącego udział w rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych i w powstawaniu ostrych incydentów wieńcowych jest tkanka tłuszczowa, zwłaszcza znajdująca się w bezpośrednim sąsiedztwie tętnic wieńcowych.

Znaczenie czynników zapalnych w rozwoju miażdżycy i destabilizacji blaszki miażdżycowej

W 1999 r. w klasycznej publikacji podsumowującej odkrycia dotyczące etiopatogenezy miażdżycy Ross nazwał ją chorobą zapalną [1]. Autor opisał m.in. powstawanie i rozwój blaszek miażdżycowych jako wysoko specyficzny proces komórkowych i humoralnych reakcji zapalnych, zapoczątkowanych przez wytworzenie w dzieciństwie wczesnych zmian miażdżycowych (ang. *fatty streak*), zbudowanych z nacieków zapalnych makrofagów i limfocytów T [2]. Utrzymujący się przewlekły proces zapalny prowadzi do dalszej rekrutacji komórek zapalnych, uszkodzenia i upośledzenia funkcji śródbłonna, migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich do miejsca uszkodzenia (ang. *vascular remodeling*) i powstania blaszki przejściowej. Dalsza aktywacja makrofagów i limfocytów T, a w efekcie uwalnianie przez nie enzymów hydrolitycznych, cytokin, chemokin i czynników wzrostu prowadzi do wytworzenia ogniskowej martwicy, z pokrywą łącznotkankową oddzielającą

rdzeń zmiany miażdżycowej od światła naczynia i powstania zaawansowanej blaszki złożonej [3].

Przewlekły stan zapalny, którego odzwierciedleniem jest m.in. zwiększone stężenie białek ostrej fazy (białka C-reaktywnego – CRP) [4], fibrynogenu i amyloidu A we krwi, nie jest specyficzny dla choroby niedokrwiennej serca. Czynniki nasilającymi ten stan są m.in. zaawansowany wiek, predyspozycje genetyczne, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, otyłość, cukrzyca, menopauza, stres, jak również obecność lokalnego stanu zapalnego, np. przyzębia, przydatków czy gardła [5]. Z kolei aktywność fizyczna, przyjmowanie leków o działaniu przeciwzapalnym, takich jak kwas acetylosalicylowy i statyny [6], obniża aktywność zapalną tkanek. Wysoko czułe metody analityczne pozwalają obecnie na precyzyjny pomiar stężenia CRP we krwi i tym samym natężenia procesu zapalnego. Pomiaru te nie informują jednak, jakie jest źródło obserwowanej reakcji zapalnej.

Na podstawie wyników kolejnych badań opisano szczegółowo związki powstawania i destabilizacji blaszki miażdżycowej z procesem zapalnym. Okazało się np., że cukrzyca, której towarzyszy obecność wtórnych produktów nieenzymatycznej glikacji białek (AGE), przyspiesza powstawanie i destabilizację zmian miażdżycowych w naczyniach. Udowodniono ponadto, że w wyniku przewlekłego procesu zapalnego (np. w przebiegu infekcji) komórki śródbłonna, jak również krążące monocyty i makrofagi uwalniają interferon gamma (IFN- γ), interleukiny – IL-1 β i IL-6, co prowadzi do zwiększenia ekspresji molekuł adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 na komórkach śródbłonna [7]. Z kolei limfocyty, granulocyty, monocyty, trombocyty i komórki śródbłonna pod wpływem zapalenia produkują molekuły adhezyjne z grupy selektyn (P-selektyna, E-selektyna, L-selektyna) [8].

Wykazano szereg różnic pomiędzy budową blaszki miażdżycowej stabilnej i niestabilnej (zagrożonej pęknięciem),

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Mazurek, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 19 58, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: tmazurek@kardia.pl

Praca wpłynęła: 03.04.2009. Zaakceptowana do druku: 08.04.2009.

która w warunkach klinicznych prowadzi często do ostrego zespołu wieńcowego. Blaszkę niestabilną charakteryzują się dużym jądrem lipidowym, nagromadzeniem makrofagów i limfocytów T oraz cienką powłoką łącznotkankową [9]. Miejscowy naciek komórek zapalnych jest szczególnie nasilony w sąsiedztwie ramion blaszki bezpośrednio łączących się z wolną ścianą naczynia, czyli w okolicy najbardziej narażonej na mechaniczne rozerwanie przez siły związane z czynnikami hemodynamicznymi. Aktywny proces zapalny prowadzi także do podwyższenia temperatury w rdzeniu lipidowym blaszki niestabilnej, na skutek czego znajdujące się w nim kryształy cholesterolu przekształcają się w płynne estry, przez co staje się ona bardziej miękka i podatna na pęknięcie [10].

Udowodniono, że stabilność blaszki miażdżycowej zależy od równowagi pomiędzy lokalnymi procesami syntezy i rozkładu tkanki łącznej. W modelach eksperymentalnych wzrost aktywności metaloproteinaz (MMP) – enzymów proteolitycznych, które są odpowiedzialne za degradację powłoki łącznotkankowej blaszki miażdżycowej, był spowodowany działaniem plazminy (ang. *plasmin*), IL-1, IL6, czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) oraz regulatorów transkrypcji białek (ang. *transcriptional regulators*), a do hamowania aktywności MMP dochodziło pod wpływem czynnika wzrostu beta (ang. *transforming growth factor beta*, TGF- β) [11]. Opisano dotąd szereg swoistych metaloproteinaz, spośród których najistotniejsze z punktu widzenia destabilizacji blaszki miażdżycowej są prawdopodobnie MMP-2 i MMP-9 [12] oraz MMP-1 i MMP-3 [13]. Ich naturalne endogenne inhibitory tkankowe (ang. *tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP), łącząc się z MMP, regulują ich aktywność [14].

Śród licznych białek decydujących o nasileniu procesów zapalnych wyodrębniono również substancje o działaniu przeciwzapalnym. U pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową stwierdzono zmniejszone stężenie IL-10, uwalnianego m.in. przez limfocyty T, której silne działanie przeciwzapalne polega na hamowaniu czynników odpowiedzialnych za progresję i niestabilność blaszki miażdżycowej, takich jak czynnik tkankowy (TF), NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) czy metaloproteinazy. Ponadto analiza wieloczynnikowa wykazała, że różnica w stężeniu IL-10 pomiędzy pacjentami z niestabilną i stabilną chorobą wieńcową była niezależna od leczenia statynami i kwasem acetylosalicylowym [15].

Pomimo licznych badań eksperymentalnych, jak również zaawansowanych badań klinicznych, mechanizm odczynu zapalnego, w którym dochodzi do powstania, a następnie rozwoju miażdżycy, nie został w pełni poznany.

Rola błony wewnętrznej i środkowej tętnic w patogenezie i rozwoju miażdżycy jest dość dobrze poznana, natomiast udział błony zewnętrznej naczynia i otaczającej tkanki tłuszczowej w tym procesie jest niejasny. Zalewski i wsp. [16] wykazali, że przydanka może wydzielać cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 β , IL-6, TNF- α , oraz inne mediatory stanu zapalnego, np. czynnik chemotaktyczny ma-

krofagów (MCP-1). Zdolność adipocytów do wytwarzania substancji prozapalnych, takich jak IL-6 czy TNF- α , u pacjentów z zespołem metabolicznym i upośledzoną tolerancją glukozy stanowi przedmiot zainteresowania wielu badaczy [17, 18]. Tkanka tłuszczowa u tych chorych jest niezależnym organem modulującym reakcje zapalne. Wykazano także, że właściwości tkanki tłuszczowej są różne w zależności od jej lokalizacji w organizmie. Na przykład aktywność zapalna tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej jest istotnie wyższa niż tkanki podskórnej [19]. Tętniczki odżywiające tętnice wieńcowe (*vasa vasorum*) mogą wobec tego transportować, obok elementów odżywczych, również substancje modulujące stan zapalny w blaszce miażdżycowej z zewnątrz do wewnątrz naczynia [20]. Wobec braku fizycznej bariery oddzielającej poszczególne warstwy ściany tętnicy wieńcowej możliwa jest także dyfuzja tych substancji w kierunku błony wewnętrznej naczynia. W nasierdziowej tkance tłuszczowej stwierdzono ponadto obecność nacieków zapalnych, składających się w większości z makrofagów i limfocytów T [21], nie wiadomo natomiast, czy ich lokalizacja koreluje z obecnością zmian wewnątrz tętnic wieńcowych. Ostatnio De Vos i wsp. wykazali, że grubość okołonacyniowej tkanki tłuszczowej otaczającej naczynia wieńcowe zależy od czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (ChNS) oraz wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych [22].

Czynniki zapalne uwalniane w świetle naczyń (np. przez makrofagi, leukocyty) i w otaczającej naczynie tkance tłuszczowej mogą brać udział w powstawaniu i/lub destabilizacji blaszki miażdżycowej znajdującej się w ścianie naczynia. Adipokiny produkowane i uwalniane przez tkankę tłuszczową mogą być jednym z ważnych czynników patogenetycznych miażdżycy [23].

Tkanka tłuszczowa jako źródło markerów stanu zapalnego

Tradycyjny pogląd, że tkanka tłuszczowa jest jedynie biernym rezerwuarem substancji energetycznych organizmu, stracił swoje podstawy w drugiej połowie lat 80., kiedy wykazano, że jest ona miejscem aktywnych przemian hormonów steroidowych [24], jak również bogatym źródłem adiposyny – białka związanego z metabolizmem lipidów i glukozy, będącego jednocześnie jednym z czynników komplementu (czynnik komplementu D) [25]. Wyizolowanie leptyny – hormonu produkowanego wyłącznie przez adipocyty, umocniło znaczenie tkanki tłuszczowej jako ważnego organu endokrynnego [26]. Wkrótce stało się jasne, że tkanka tłuszczowa jest złożonym, wysoce aktywnym metabolicznie narządem wydzielania wewnętrznego [27]. Poza adipocytami normalna tkanka tłuszczowa zawiera zrąb łącznotkankowy, komórki nerwowe, naczynia krwionośne i komórki zapalne. Adipocyty produkują m.in. dwa swoiste dla tkanki tłuszczowej białka, tj. leptynę i adiponektynę, natomiast wiele substancji uwalnianych przez tkankę tłuszczową jest wytwarzanych przez in-

ne komórki w niej obecne [28]. Poza typowymi białkami o działaniu endokrynnym tkanka tłuszczowa uwalnia szereg substancji o działaniu prozapalnym.

Działanie białek produkowanych przez tkankę tłuszczową jest niejednokrotnie złożone. Na przykład adiponektyna i leptyna, których podstawową rolą jest działanie endokrynnie, są również mediatorami procesów zapalnych. Wykazano ponadto, że właściwości tkanki tłuszczowej są różne w zależności od jej lokalizacji w organizmie, np. wydzielanie IL-6 z tkanki tłuszczowej trzewnej pochodzącej z sieci krezki jest 2–3 razy większe niż z tkanki podskórnej otyłych pacjentów. Co ciekawe, IL-6 produkowana przez adipocyty wyizolowane z tkanki tłuszczowej stanowi zaledwie 10% jej całkowitej produkcji przez tkankę tłuszczową [29], co wskazuje, że IL-6 jest wydzielana przez inne niż adipocyty komórki obecne w tkance tłuszczowej.

Nasierdziwa tkanka tłuszczowa u osób z zaawansowaną chorobą niedokrwienną serca kierowanych na zabieg chirurgicznej rewaskularyzacji uwalnia znamienne więcej cytokin zapalnych (IL-6, IL-1 β , TNF- α , MCP-1) niż tkanka podskórna [21].

Zmiany w ścianie naczynia jako wynik oddziaływania z zewnątrz (ang. *'outside-to-inside' signaling*)

Rola błony wewnętrznej i środkowej tętnicy w patogenezie i rozwoju miażdżycy jest dość dobrze poznana. Do niedawna uważano, że przydanka i tkanki otaczające naczynia od zewnątrz spełniają jedynie rolę oddzielającą i tworzą zrąb naczyń, nie mają jednak istotnej funkcji wydzielniczej.

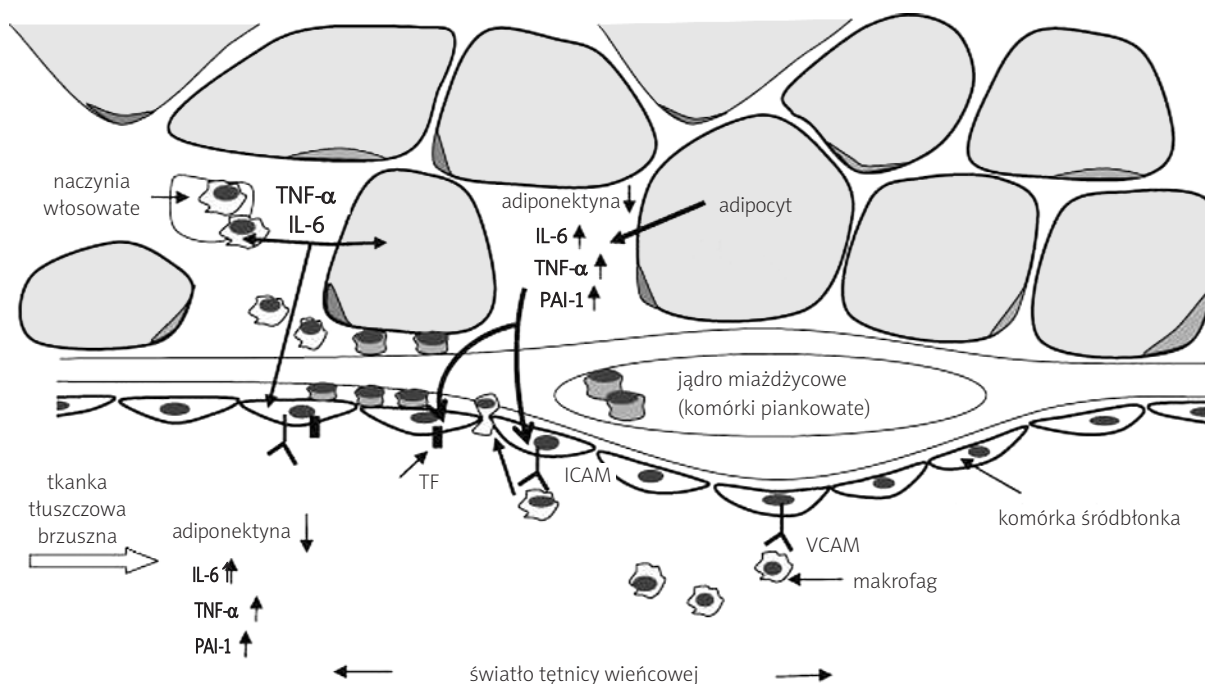
Istnieje szereg publikacji wskazujących na udział błony zewnętrznej w procesach prowadzących do rozwoju miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Opublikowane w 1985 r. wyniki badań autopsyjnych potwierdziły obecność nacieków zapalnych składających się z limfocytów, monocytów i makrofagów w przydance tętnic wieńcowych osób zmarłych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, podczas gdy u osób zmarłych z innych przyczyn znaleziono tylko pojedyncze komórki zapalne [30]. Ponadto stwierdzono zależność pomiędzy stopniem zwężenia tętnicy wieńcowej a ilością komórek zapalnych w przydance. Opis przypadku kurczu gałęzi przedniej zstępującej w trakcie koronarografii, a następnie nagłego zgonu sercowego pacjenta ujawnił obecność bardzo obfitych nacieków komórek tucznych w błonie zewnętrznej otaczającej miejsce krytycznego zwężenia [31]. Z kolei w badaniach Moreno i wsp. obfite nacieki zapalne w przydance towarzyszyły głównie blaszkom pękniętym (79%), podczas gdy ich obecność w pobliżu blaszek stabilnych była niewielka (22%). Ponadto zapalenie przydanki korelowało z rozmiarem blaszek miażdżycowych, a w szczególności z wielkością ich lipidowego rdzenia, nie miało natomiast wpływu na grubość pokrywki łącznotkankowej blaszki miażdżycowej [32].

Obecność komórek tucznych w przydance może odgrywać istotną rolę zarówno w mechanizmie kurczu tę-

nic wieńcowych [33], jak również w procesach prowadzących do rozwoju miażdżycy i destabilizacji blaszki [34]. Kolodgie i wsp. przeprowadzili badania autopsyjne tętnic wieńcowych pacjentów nadużywających kokainy, zmarłych z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Pomimo młodego wieku badanych (średnio 29 lat) obserwowano liczne zaawansowane zmiany miażdżycowe, którym towarzyszyły nacieki komórek tucznych w przydance, co sugeruje ich udział w powstawaniu zmian miażdżycowych. Nie można jednak wykluczyć, że zmiany zapalne obserwowane w przydance tętnic wieńcowych pacjentów z ChNS są wtórne do miażdżycy obecnej w naczyniach we wcześniejszym etapie. Na podstawie kolejnych badań wykonywanych na modelach eksperymentalnych próbowano rozwiązać tę wątpliwość.

Okazało się m.in., że dostarczenie do otoczenia tętnicy endotoksyn oraz MCP-1, IL-1 β lub oksydowanych LDL prowadzi do kurczu tętnicy albo powstania nowej zmiany miażdżycowej w wyjściowo niezmiennym naczyniu [35]. W eksperymentach Myata i wsp. na skutek stymulacji zewnętrznych warstw tętnic wieńcowych MCP-1 i oksydowanymi LDL dochodziło początkowo do gromadzenia się makrofagów w przydance, a następnie ich migracji do wewnętrznych warstw tętnicy, z ostatecznym wytworzeniem zmiany miażdżycowej [36]. Podobny efekt wywierała IL-1 β [37]. Według teorii Bergera i wsp. rola przydanki w procesie neowaskularyzacji polegałaby na indukcji angiogenezy poprzez kurcz tętniczek odżywiających, prowadzący do niedotlenienia ściany naczynia [38]. Okazało się, że tętniczki odżywiające tętnice wieńcowe mogą transportować substancje odżywcze, takie jak albuminy [39] i czynniki wzrostu naczyń [40]. Obecność *vasa vasorum* w naczyniach z zaawansowaną miażdżycą, jak również ich współwystępowanie z naciekami zapalnymi w pobliżu ramion blaszek miażdżycowych przyczyniły się do powstania hipotezy zakładającej możliwość transportu przez tętniczki odżywiające, obok elementów odżywczych, także substancji i komórek modulujących stan zapalny w blaszce miażdżycowej. Transport ten odbywałby się zgodnie z kierunkiem przepływu krwi w *vasa vasorum* z zewnątrz do wnętrza naczynia. Wobec braku fizycznej bariery oddzielającej poszczególne warstwy ściany tętnicy wieńcowej jest to możliwe nie tylko za pośrednictwem naczyń odżywiających, ale także na drodze dyfuzji tych substancji w kierunku błony wewnętrznej naczynia. Potwierdziły to eksperymenty Lovicha i wsp., przeprowadzone na niezmiennych miażdżycowo tętnicach, gdzie bogate unaczynienie typu *vasa vasorum* nie było obecne [41].

Tkanka tłuszczowa otaczająca tętnice wieńcowe może oddziaływać jako organ wazokryny [42], uwalniając szereg cytokin zapalnych do naczyń, i tym samym wpływać na zachodzące w nich procesy. Wraz z rosnącą liczbą dowodów przybywa zwolenników teorii „oddziaływania z zewnątrz do wnętrza” (ang. *'outside-to-inside' signaling*) [43] (Rycina 1).



Rycina 1. Potencjalna rola tkanki tłuszczowej w powstawaniu i destabilizacji blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej (wg Gorter i wsp.)

TNF- α – czynnik martwicy nowotworu-alfa, *IL 6* – interleukina 6, *PAI-1* – tkankowy aktywator plasminogenu 1, *TF* – czynnik tkankowy, *ICAM*, *VCAM* – śródbłonkowe molekuly adhezyjne

Kliniczna ocena nasierdziejowej tkanki tłuszczowej

Gorter i wsp. zaproponowali ocenę ilościową nasierdziejowej tkanki tłuszczowej z zastosowaniem tomografii komputerowej [44]. Co więcej, autorzy postanowili zwrócić szczególną uwagę na tkankę tłuszczową znajdującą się w bezpośrednim sąsiedztwie tętnic wieńcowych, sugerując, że z racji swojej szczególnej lokalizacji może ona bezpośrednio oddziaływać na ścianę naczyń (Rycina 2.). Ilość tkanki tłuszczowej była proporcjonalna do wskaźnika masy ciała (BMI) badanych pacjentów. Analiza populacji ponad 5200 pacjentów włączonych do badania Framingham potwierdziła tę zależność, wykazano ponadto podobną korelację objętości nasierdziejowej tkanki tłuszczowej z objętością tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej, wewnątrzpiersiowej, masą lewej komory oraz wielkością lewego przedsionka [45].

W badaniach własnych, w których w celu oceny ilościowej tkanki tłuszczowej zastosowaliśmy rezonans magnetyczny (CMR) [46], tkanka tłuszczowa otaczająca tętnice wieńcowe pacjentów z zawałem serca była ponad 2-krotnie grubsza niż u zdrowych ochotników. Co więcej, analiza grubości okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej pacjentów z zawałem serca wykazała jej pozytywną korelację z wiekiem pacjentów, BMI, stężeniem glukozy i trójglicerydów oraz maksymalnym stężeniem troponiny I. Grubość tkanki tłuszczowej otaczającej gałąź przednią zstępującą lewej tętnicy wieńcowej była wprost proporcjonalna do stopnia zwężenia tej tętnicy ocenianego angiograficz-

nie za pomocą liczbowej analizy naczyń wieńcowych QCA (ang. *quantitative coronary analysis*).

Poza oceną ilościową istnieją obecnie możliwości oceny jakościowej, w szczególności aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej w zależności od jej lokalizacji. Takie możliwości przynosi badanie maksymalnego wychwytu F-18-fluorodeoksyglukozy (FDG) metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu ze skanerem tomografii komputerowej (CT). Zastosowanie skanera FDG-PET i CT pozwoliło jak dotąd na identyfikację niestabilnych blaszek miażdżycowych w modelach zwierzęcych [47]. Udowodniono również pozytywną korelację maksymalnego wychwytu FDG z gęstością makrofagów w naciekach zapalnych w modelu eksperymentalnym miażdżycy [48]. Wykorzystanie tej metody u ludzi w obrazowaniu chorób układu krążenia dotyczyło jak dotąd oceny żywotności miokardium po zawałe mięśnia serca w kwalifikacji do zabiegów rewaskularyzacji oraz oceny stabilności zmian miażdżycowych zlokalizowanych w tętnicach szyjnych oraz aorcie [49]. Postępując się tą techniką, Kim i wsp. [50] wykazali zależność aktywności prozapalnej trzewnej tkanki tłuszczowej z niestabilnymi zmianami miażdżycowymi w obrębie aorty lub tętnic u pacjentów, u których w ciągu 7 dni od analizy doszło do ostrego zespołu wieńcowego lub udaru mózgu. Oceniano wychwyt FDG przez komórki zlokalizowane w rzucie łożyska aorty i jej głównych odgałęzień, co korelowano z aktywnością prozapalną tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej, mierzonej tą samą metodą (Rycina 3.). W grupie pacjentów z aktywnymi zapalnie ogniskami miażdżycy w naczyniach obserwowano znamienne

wyższą aktywność metaboliczną tkanki tłuszczowej trzewnej, czego nie stwierdzono w przypadku tkanki tłuszczowej podskórnej, jak również w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Zestawienie badań obrazowych z analizą histologiczną tkanek mogłoby nas przybliżyć do odpowiedzi na pytanie, czy trzewna tkanka tłuszczowa rzeczywiście odgrywa znaczącą rolę w procesie rozwoju miażdżycy.

Podsumowanie

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa u osób z zaawansowaną chorobą wieńcową wydziela czynniki zapalne, które mogą prowadzić do progresji blaszek miażdżycowych i ich destabilizacji. Stwierdzono również obecność nacieków zapalnych, złożonych z limfocytów T i makrofagów, których lokalizacja korelowała ze zmianami w tętnicach wieńcowych. Ponadto u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych, a w szczególności u chorych z blaszkami niestabilnymi, stwierdzono znamienne większą ilość tkanki tłuszczowej otaczającej tętnice wieńcowe. Tkanekę tłuszczową trzewną u osób z niestabilną chorobą wieńcową cechuje zwiększona aktywność metaboliczna.

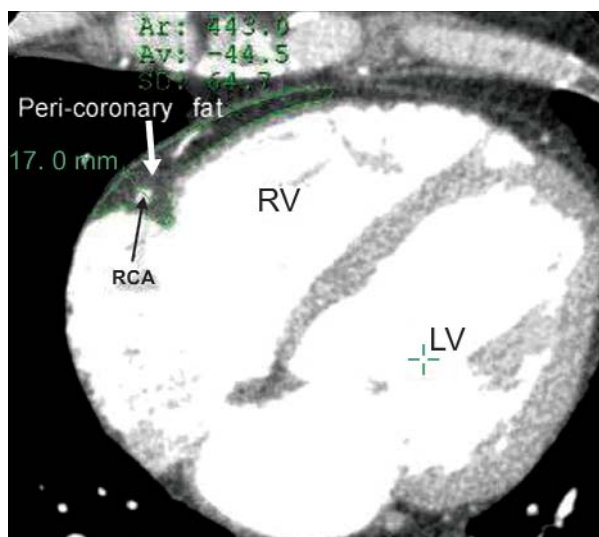
Reasumując, istnieją przesłanki dla hipotezy, że tkanka tłuszczowa trzewna, a w szczególności tkanka tłuszczowa znajdująca się wokół tętnic wieńcowych, oddziałuje na ich ściany, prowadząc do rozwoju miażdżycy i destabilizacji już istniejących zmian miażdżycowych.

Podziękowanie

Autor wyraża serdeczne podziękowania Panu prof. Andrzejowi Beręsewiczowi za pomoc merytoryczną w przygotowaniu pracy.

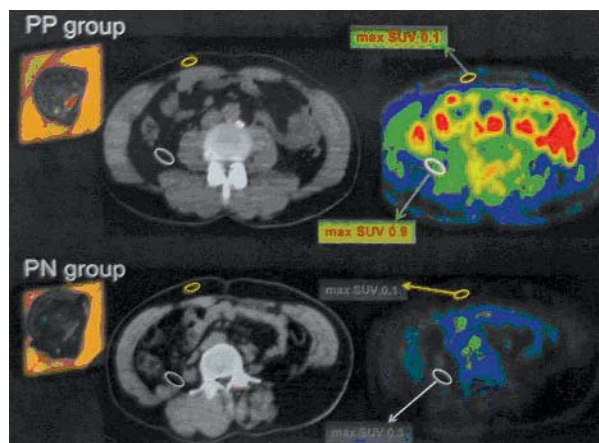
Piśmiennictwo

- Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-8.
- Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. Fuster V, Ross R, Topol EJ. *Atherosclerosis and coronary artery disease. Lippincott-Raven, Philadelphia* 1996; 539-55.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
- Czerniuk M, Filipiak KJ, Górska R, Opolski G. Zawał serca – poszukiwanie ognisk zapalnych. Stan przyzębia jamy ustnej u pacjentów w wieku poniżej 59 lat w fazie ostrej zawału serca. *Kardiologia Pol* 2000; 53: 108.
- Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1942-58.
- Siminiak T, Egdel RM, Dye JF, et al. The release of soluble adhesion molecules ICAM-1 and E-selectin after acute myocardial infarction and following coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1997; 61: 113-8.
- Lefer AM, Weyrich AS, Buerke M. Role of selectins, a new family of adhesion molecules in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 289-94.
- Beręsewicz A, Kurzelewski M. Niestabilna blaszka miażdżycowa. *Kardiologia Pol* 2001; 54: 431-9.
- Opolski G, Filipiak KJ, Poloński L (eds.). *Ostre zespoły wieńcowe. Urban & Partner, Wrocław* 2004.
- Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 554-67.
- Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 368-72.
- Chase AJ, Bond M, Crook MF, Newby AC. Role of nuclear factor-kb activation in metalloproteinase-1, -3, and -9 secretion by human



Rycina 2. Pomiar grubości i pola powierzchni okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej (kolor zielony) w tomografii komputerowej (wg Gorter i wsp.)

RV – prawa komora, LV – lewa komora, RCA – prawa tętnica wieńcowa



Rycina 3. Wychwyty F-18-fluorodeoksyglukozy (FDG) przez tkankę tłuszczową trzewną i podskórną rejestrowaną w skanerze PET-CT (opis w tekście)

PP group – pacjenci ze stwierdzoną wysoką aktywnością zapalną w obrębie aorty i jej dużych odgałęzień, u których doszło do ostrego zespołu wieńcowego lub udaru mózgu w ciągu 7 dni od wykonania badania, PN group – pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, max SUV – maksymalny wychwyty FDG (ang. maximal standard uptake values)

- macrophages in vitro and rabbit foam cells produced in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 765-71.
14. De Clerck YA, Darville MI, Eeckhout Y, Rousseau GG. Characterization of the promoter of the gene encoding human tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). *Gene* 1994; 139: 185-91.
 15. Smith D, Irving SD, Sheldon J, et al. Serum levels of the inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001; 104: 746.
 16. Zhang L, Zalewski A, Liu Y, et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003; 108: 472-8.
 17. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
 18. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in-vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
 19. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
 20. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Mast cells accompany microvessels in human coronary atheromas: implications for intimal neovascularisation and hemorrhage. *Atherosclerosis* 1996; 123: 123-31.
 21. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460-6.
 22. De Vos A, Prokop M, Roos C, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J* 2008; 29: 777-83.
 23. Sacks HS, Fain JN. Epicardial adipose tissue – a review. *Am Heart J* 2007; 153: 907-17.
 24. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 277-82.
 25. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipin expression in genetic and acquired obesity. *Science* 1987; 237: 405-8.
 26. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
 27. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-47.
 28. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-82.
 29. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
 30. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results of autopsy. *Circulation* 1985; 71: 709-16.
 31. Forman MB, Oates JA, Robertson D, et al. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 1985; 313: 1138-41.
 32. Moreno P, Purushothaman R, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta. Implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 2504-11.
 33. Laine P, Naukkarinen A, Heikkila L, et al. Adventitial mast cells connect with sensory nerve fibers in atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2000; 101: 1665-9.
 34. Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, et al. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1553-60.
 35. Prescott MF, McBride CK, Court M. Development of intimal lesions after leukocyte migration into the vessel wall. *Am J Pathol* 1989; 135: 835-46.
 36. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2351-8.
 37. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, et al. Chronic treatment with interleukin-1 β induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. *J Clin Invest* 1996; 97: 769-76.
 38. Berger AC, Beeuwkes R, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularisation of human coronary arteries. A possible role in the pathology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984; 310: 175-7.
 39. Zhang Y, Cliff WJ, Schoefer GI, Higgins G. Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1993; 143: 164-72.
 40. Brogi E, Winkles JA, Underwood R, et al. Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and nonatherosclerotic arteries. *J Clin Invest* 1993; 92: 2408-18.
 41. Lovich MA, Edelman ER. Tissue concentration of heparin, not administered dose, correlates with the biological response of injured arteries in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11111-6.
 42. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. 'Vasocrine' signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005; 365: 1817-20.
 43. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 1.
 44. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 896-903.
 45. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 1586-91.
 46. Mazurek T, Nijveldt R, Yudkin JS, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue affects coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118: S580-1.
 47. Aziz K, Berger K, Claycombe K, et al. Noninvasive detection and localization of vulnerable plaque and arterial thrombosis with computed tomography angiography/positron emission tomography. *Circulation* 2008; 117: 2061-70.
 48. Ogawa M, Magata Y, Kato T, et al. Application of 18-F-FDG PET for monitoring the therapeutic effect of antiinflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. *J Nucl Med* 2007; 47: 1845-50.
 49. Tahara N, Kai H, Nakaura H, et al. The prevalence of inflammation in carotid atherosclerosis: analysis with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *E Heart J* 2007; 28: 2243-8.
 50. Kim EJ, Seo HS, Kim S, et al. Atherosclerotic plaque inflammation synchronizes with inflammatory activity of visceral fat. *Circulation* 2008; 118: S1011.