

Czy adipocytokiny wywołują nadciśnienie?

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



W pracy pochodzącej z wiodącego w naszym kraju ośrodka krakowskiego przedstawiono wyniki badań nad znaczeniem produktów tkanki tłuszczowej, nazywanych adipokinami, w powstaniu nadciśnienia tętniczego związanego z menopauzą [1]. Początki badań nad adipokinami można wiązać z 1947 rokiem, w którym John Vague

stwierdził, że otyłość typu androidalnego, związana z gromadzeniem tłuszczu w okolicy talii, wiąże się z większym ryzykiem zgonu z powodu powikłań metabolicznych [2]. Przełomem w badaniach nad znaczeniem tkanki tłuszczowej okazało się zastosowanie tomografii komputerowej do pomiarów jej zawartości w różnych regionach ciała. W kolejnych badaniach wykazano bowiem, że typowe dla otyłości zaburzenia metaboliczne, takie jak dyslipidemia czy insulinooporność, wiążą się z zawartością trzewnej a nie podskórnej tkanki tłuszczowej. Podobną zależność znaleziono także dla wartości skurczowego ciśnienia tętniczego u kobiet przed menopauzą [3].

Powyższe obserwacje stały się punktem wyjścia do poszukiwania aktywnych biologicznie związków wytwarzanych przez komórki tłuszczowe, które nazwano adipocytokinami. Już pierwsze analizy wykazały, że około 30% genów ulegających ekspresji w trzewnych adipocytach koduje białka wydzielnicze, takie jak PAI-1, TNF- α czy czynnik wzrostowy dla nabłonka wiążący heparynę. Jednak spośród aktywnych genów 40% z nich kodowało substancje wówczas nieznanne, wśród nich jeden, który ze względu na swoją obfitą ekspresję nazwano *abundant gene transcript-1* — apM-1. Produkt genu apM-1 wykazywał znaczną homologię z kolagenem X, VIII i składnikiem dopełniacza C1, a w surowicy występuje w postaci kompleksu monomerów, z których największą aktywność wykazują cząsteczki o małej masie. Odkrywcę — zespół prof. Yuji Matsuzawa z Osaki — nazwali nowe białko adiponektyną [4]. Synteza adiponektyny ulega zahamowaniu w obecności czynników zapalnych (TNF- α) i insuliny. U człowieka stężenie adiponektyny w osoczu osiąga wysokie wartości (rzędu 5–10 $\mu\text{g/ml}$), wykazuje odwrotną korelację z ilością tłuszczowej tkanki trzewnej, jest niższe u pacjentów z cukrzycą i chorych z nadciśnieniem tętniczym, także po uwzględnieniu zawartości tkanki tłuszczowej i stężenia insuliny. Istnieją dwa swoiste receptory dla adiponektyny, nazwane

AdipoR1 i AdipoR2, które uruchamiają różne szlaki wewnątrzkomórkowe, m.in. związane z kinazą aktywowaną AMP i białkami PPAR- γ .

Adiponektyna jest pierwszym odkrytym aktywnym biologicznie białkiem o właściwościach hormonu, wytwarzanym przez tłuszczową tkankę trzewną. Wiele danych z badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych wskazuje, że hormon może hamować rozwój miażdżycy. Sugeruje się, że adiponektyna przedostaje się do uszkodzonych naczyń, wiążąc się z kolagenem znajdującym się bezpośrednio pod komórkami śródbłonka. Miejscowo białko hamuje rozwój blaszki miażdżycowej poprzez kilka mechanizmów. Hamując aktywność wewnątrzkomórkowego czynnika NF- κB , adiponektyna zmniejsza ekspresję białek adhezyjnych, takich jak VCAM-1, ICAM-1, selektyny E, przez co blokuje migrację monocytów do ściany naczynia. Poprzez wpływ na kinazę MAP hamuje odpowiedź komórek mięśni gładkich na czynniki wzrostowe. Adiponektyna zmniejsza ekspresję receptora typu „zmiatacza” klasy A (*scavenger receptor*), w wyniku czego zostaje utrudnione gromadzenie cząsteczek aterogennego cholesterolu LDL w komórkach makrofagów i przemiana ich w komórki „piankowate” tworzące rdzeń blaszki miażdżycowej. Sugeruje się, że adiponektyna może także zmniejszać ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej, stymulując wytwarzanie IL-10 — cytokiny hamującej miejscową syntezę metalloprotein tkankowych, trawiących „ochronną” powłokę łącznotkankową.

Wyniki prospektywnych obserwacji wskazują, że u osób ze stężeniami adiponektyny poniżej 4 $\mu\text{g/ml}$ stwierdza się większe ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego i choroby wieńcowej [5], podczas gdy wysokie stężenia białka chronią przed zawałem serca [6]. Wiele danych potwierdza znaczenie adiponektyny jako podstawowej adipocytokiny, której rola wydaje się wykraczać poza zaburzenia metaboliczne i choroby układu sercowo-naczyniowego. Wskazuje się, że u osób z niskimi stężeniami hormonu częściej występują stłuszczenie wątroby oraz niektóre typy nowotworów, takie jak rak macicy i sutka [7].

Leptyna została odkryta w 1994 roku, gdy stwierdzono, że mutacja genu dla tego białka wiąże się z rozwojem otyłości u myszy ob/ob. Białko to jest swoistym produktem tkanki tłuszczowej i jego stężenie w osoczu ściśle koreluje z jej zawartością. Leptyna hamuje ośrodek łaknienia w podwzgó-

rze, dlatego jej niedobór wiązano z patogenezą otyłości. Jednak wydaje się, że znaczenie leptyny wynika z jej działań „pleotropowych”. Niedobór białka hamuje czynność hormonalną gonad i w ten sposób zapobiega rozmnażaniu się osobników wyniszczonych. Sugeruje się także, że leptyna może wpływać na wartość ciśnienia tętniczego poprzez działanie na naczynia tętnicze i wchłanianie sodu w cewkach nerkowych.

Z adipocytokin, które badali Autorzy omawianej pracy [1], rezystyna została odkryta najpóźniej — w 2001 roku, przez 3 niezależnie pracujące zespoły. Nazwa pochodzi od związku białka z opornością na insulinę (*resistin- resistance to insulin*). Początkowo używano także innych określeń odnoszących się do odczynu zapalnego — FIZZ3 (*found in inflammatory zone*) i tkanki tłuszczowej — ADSF (*adipocyte-specific secretory factor*).

Rezystyna ma strukturę odmienną od innych adipokin i jest wytwarzana także poza tkanką tłuszczową, m.in. przez komórki układu odpornościowego. Białko działa głównie w wątrobie, tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych. W wątrobie rezystyna zwiększa glukoneogenezę, w mięśniach hamuje jej wychwyt oraz hamuje metabolizm kwasów tłuszczowych. Postulowany związek rezystyny z zaburzeniami metabolicznymi, odczynem zapalnym pozostaje nadal przedmiotem licznych badań.

Wyniki badań zawartych w omawianej pracy [1] wskazują, że spośród badanych adipokin jedynie stężenie leptyny wykazuje związek z wartością ciśnienia tętniczego u badanych kobiet. Oczywiście metodologia zastosowana przez Autorów polegająca na badaniu grup pacjentów (*case-control study*) nie pozwala na bezpośrednie wnioskowanie o zależności skutkowo-przyczynowej. Powyższe zastrzeżenie odnosi się także do wyników uzyskanych przez Autorów, mimo że dokonali oni bardzo szczegółowej analizy statystycznej, która miała ograniczyć wpływ czynników zakłócających, takich jak masa ciała czy wiek. Warto jednak zacytować ostatnie dane z *Copenhagen City Heart Study*, które są zgodne z omawianymi wynikami. W grupie prawie 1000 pierwotnie normotensyjnych osób nadciśnienie tętnicze w ciągu 10 lat obserwacji wystąpiło częściej u badanych, których charakteryzowały wyższe wyjściowe stężenia leptyny, a nie adiponektyny [8].

Pytanie o praktyczne znaczenie adipocytokin dla powikłań klinicznych związanych z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego można wyrazić następująco: Czy istnieją swoiste farmakoterapeutyki, które działają poprzez tę właśnie substancję? Częsteczką, którą uważano za „lek na

zespół metaboliczny” był rimonabant [9]. Preparat blokuje ośrodkowe i obwodowe endogenne receptory dla endokannabinoidów. Terapia rimonabantem powodowała zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej, czemu towarzyszyła redukcja ciśnienia tętniczego, poprawa profilu lipidowego i tolerancji węglowodanów oraz zmniejszenie ryzyka cukrzycy związane ze wzrostem stężenia adiponektyny w surowicy. Badania kliniczne zostały jednak zatrzymane ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń nastroju z depresją i próbami samobójczymi u osób przewlekłe przyjmujących rimonabant.

Bezpośrednie usunięcie tkanki tłuszczowej zabiegiem liposukcji nie wpływa na czynniki ryzyka, takie jak wartość ciśnienia tętniczego, stężenie lipidów w osoczu czy metabolizm glukozy [10]. Powyższe wyniki podkreślają znaczenie tłuszczowej tkanki trzewnej dla rozwoju zaburzeń metabolicznych i ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, jednocześnie wskazując, że nie ma „drogi na skróty”. Nadal najbardziej skuteczną metodą pozostaje zmiana stylu życia obejmująca redukcję masy ciała poprzez zmniejszone spożycia równoległe ze zwiększonym wydatkowaniem kalorii.

Piśmiennictwo

1. Olszanecka A, Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Fedak D. Adipocytokines and blood pressure, lipids and glucose metabolism in hypertensive perimenopausal women. *Kardiologia Polska*, 2010; 68: 753–760.
2. Vague P. Le differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med.*, 1947; 55: 339–340.
3. Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension*, 1990; 16: 484–490.
4. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc J Acad Ser B*, 2010; 2: 131–141.
5. Kumada M, Kihara S, Sumitani S et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 85–89.
6. Puschon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 2004; 291: 1730–1737.
7. Gnanińska M, Małgorzewicz S, Stojek M et al. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci*, 2009; 54: 150–157.
8. Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens*, 2010; 23: 327–333.
9. Leite CE, Mocelin CA, Petersen GO et al. Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. *Pharmacol Rep*, 2009; 61: 217–224.
10. Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2549–2557.