

Received: 2012.04.25
Accepted: 2013.03.21
Published: 2013.06.20

Tkanka tłuszczowa nasierdziowa. Znaczenie fizjologiczne oraz rola w patofizjologii chorób serca*

Epicardial adipose tissue and its role in cardiac physiology and disease

Kacper Toczyłowski, Michał Gruca, Marcin Baranowski

Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Tkanka tłuszczowa stanowi ważne źródło cytokin, które ze względu na swoje pochodzenie nazywane adipokinami. Intensywne badania prowadzone w ostatnich kilkunastu latach wykazały, że adipokiny wpływają na metabolizm i czynność miokardium. Prawdopodobnie odgrywają one również istotną rolę w rozwoju chorób serca. Szczególnym rodzajem tkanki tłuszczowej trzewnej jest tkanka tłuszczowa nasierdziowa (TTN). Tkanka ta znajduje się w bliskim sąsiedztwie miokardium i ma wspólne z nim unaczynienie. Dodatkowo brak tu również struktur oddzielających TTN od zewnętrznej powierzchni mięśnia sercowego i naczyń wieńcowych. Fizjologiczna rola tkanki tłuszczowej nasierdziowej pozostaje niewyjaśniona. Wśród proponowanych funkcji wymienia się ochronę tętnic wieńcowych przed czynnikami mechanicznymi, regulację stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w naczyniach mikrokrążenia miokardium, termogenezę oraz działanie troficzne w stosunku do włókien autonomicznego układu nerwowego zaopatrujących serce. Otyłość, zwłaszcza centralna, prowadzi do wzrostu masy TTN. Dostępne dane wskazują, że duża zawartość tej tkanki wiąże się z występowaniem choroby wieńcowej, przerostem mięśnia sercowego oraz upośledzeniem jego czynności rozkurczowej. Chociaż masa TTN jest niewielka w stosunku do innych depozytów tkanki tłuszczowej, jej ścisłe powiązanie anatomiczne z mięśniem sercowym powoduje, że narząd ten jest prawdopodobnie bardzo narażony na wydzielane przez nią adipokiny. Stąd też tkanka ta staje się przedmiotem zainteresowania rosnącej grupy badaczy. W pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat fizjologicznego znaczenia tkanki tłuszczowej nasierdziowej oraz jej roli w patofizjologii chorób serca.

Słowa kluczowe:

adipocytokiny • choroba niedokrwienna serca • kardiomiopatia • zespół metaboliczny
• tkanka tłuszczowa trzewna

Summary

Adipose tissue secretes a number of cytokines, referred to as adipokines. Intensive studies conducted over the last two decades showed that adipokines exert broad effects on cardiac metabolism and function. In addition, the available data strongly suggests that these cytokines play an important role in development of cardiovascular diseases. Epicardial adipose tissue (EAT) has special properties that distinguish it from other deposits of visceral fat. Overall, there appears to be a close functional and anatomic relationship between the EAT and the cardiac muscle. They share the same coronary blood supply, and there is no structure separating the adipose tissue from the myocardium or coronary arteries. The role of EAT in

*Praca została sfinansowana przez Narodowe Centrum Nauki (grant nr N N401 531840).



cardiac physiology remains unclear. Its putative functions include buffering coronary arteries against the torsion induced by the arterial pulse wave and cardiac contraction, regulating fatty acid homeostasis in the coronary microcirculation, thermogenesis, and neuroprotection of the cardiac autonomic ganglia and nerves. Obesity (particularly the abdominal phenotype) leads to elevated EAT content, and the available data suggests that high amount of this fat depot is associated with increased risk of ischemic heart disease, cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction. The mass of EAT is small compared to other fat deposits in the body. Nevertheless, its close anatomic relationship to the heart suggests that this organ is highly exposed to EAT-derived adipokines which makes this tissue a very promising area of research. In this paper we review the current knowledge on the role of EAT in cardiac physiology and development of heart disease.

Keywords: adipocytokines • ischemic heart disease • cardiomyopathy • metabolic syndrome • visceral adipose tissue

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1053908>

Word count: 3963
Tables: –
Figures: –
References: 107

Adres autora: dr hab. Marcin Baranowski, Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok; email: marcinb@umb.edu.pl

Wykaz skrótów: **BMI** – indeks masy ciała, **CACS** – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, **CD68** – receptor zmiatający 68, **HIF-1 α** – czynnik indukowany przez hipoksję 1 α , **IL-6** – interleukina 6, **IL-6sR** – rozpuszczalny receptor interleukiny 6, **MCP-1** – białko chemotaktyczne dla monocytów 1, **PAI-1** – inhibitor aktywatorów plazminogenu 1, **TAG** – triacyloglicerole, **TNF- α** – czynnik martwicy guza α , **TTN** – tkanka tłuszczowa nasierdziowa, **TTO** – tkanka tłuszczowa osierdziowa, **TTP** – tkanka tłuszczowa podskórna, **TTW** – tkanka tłuszczowa wewnątrzbrzuszna.

WPROWADZENIE

Wieloletnie badania nad tkanką tłuszczową pozwoliły jednoznacznie stwierdzić, iż jej rolą nie jest jedynie magazynowanie energii w postaci triacylogliceroli. Odkryto, iż tkanka tłuszczowa to złożony organ, pełniący w organizmie liczne funkcje lokalne i systemowe. Oddziałuje m.in. na system immunologiczny, układ renina-angiotensyna-aldosteron, ścianę naczyń krwionośnych oraz współpracuje z autonomicznym układem nerwowym [58]. Adipocyty uwalniają substancje zwane adipocytokinami lub właściwie adipokinami [97]. Zmiany w ich wydzielaniu kojarzone są z rozwojem choroby sercowo-naczyniowej, insulinooporności, nadciśnienia, czy nawet zaburzeń rytmu serca [18]. Niezwykle istotne jest znaczne zróżnicowanie aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej w zależności od jej lokalizacji. Najbardziej uchwytne różnice obserwuje się między funkcją tłuszczu trzewnego i podskórnego. Nie ulega wątpliwości, że zasadniczym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób związanych z otyłością nie jest całkowita zawartość masy tłuszczowej w organizmie, lecz jej rozkład, przy czym za najbardziej patogenną uważa się trzewną tkankę tłuszczową [18].

Odkrycie powiązania między masą tkanki tłuszczowej trzewnej a ryzykiem rozwoju wielu chorób przyczyniło

się do znacznego zainteresowania jej funkcją. Badania koncentrowały się zasadniczo wokół wewnątrzbrzusznej kompartmentu tkanki trzewnej (TTW). Jednak ostatnio szczególną uwagę zaczęto poświęcać trzewnej tkance tłuszczowej usytuowanej na powierzchni serca, tzw. tkance tłuszczowej nasierdziowej (TTN - epicardial adipose tissue). Funkcje TTN były dotychczas słabo poznane przede wszystkim dlatego, iż podstawowe obiekty badań - szczury i myszy laboratoryjne, są tej tkanki pozbawione [56]. Zainteresowanie naukowców przykuły odmienne parametry metaboliczne TTN, wspólne unaczynienie z miokardium oraz brak struktur oddzielających TTN od zewnętrznej powierzchni mięśnia sercowego i naczyń wieńcowych (obecnych np. na powierzchni mięśni szkieletowych), co pozwala na przenikanie komórek i adipokin pomiędzy tymi strukturami [37].

Anatomia TTN

Na tkankę tłuszczową sercową składają się tkanka tłuszczowa nasierdziowa, umiejscowiona między miokardium a osierdziem trzewnym oraz tkanka tłuszczowa osierdziowa (TTO), umiejscowiona pomiędzy blaszkami osierdzia. Do tkanki tłuszczowej osierdziowej zaliczana bywa również tkanka tłuszczowa na jego zewnętrznej

powierzchni. TTN i TTO różnią się pod względem embriologicznym. TTN rozwija się z listka trzewnego mezodermu pozazarodkowej, której komórki wędrują na powierzchnię serca, natomiast TTO powstaje z mezenchymy. Tkanki te mają także odmienne unaczynienie, TTN jest zaopatrywana przez odgałęzienia tętnic wieńcowych, a TTO ze źródeł innych niż wieńcowe [30,56]. TTN można podzielić na dwie podgrupy: TTN mięśniową i TTN okołowieńcową, gdyż jak wykazali Spiroglou i wsp. [90], istnieją uchwytne różnice między ekspresją adipokin w adipocytach z tych okolic.

TTN pokrywa 56-100% powierzchni ludzkiego serca (średnio 80%). Największe jej skupiska można znaleźć w brzdach międzykomorowych i przedsionkowo-komorowych, a także na przebiegu naczyń wieńcowych, wzdłuż prawej krawędzi ściany prawej komory, na ścianie przedniej i wokół koniuszka serca. Najmniej jest pokryta tkanką tłuszczową tylna ściana serca [83]. Masa TTN stanowi przeciętnie 20% masy serca [83,89]. Stosunek masy tkanki tłuszczowej do masy miokardium jest znacznie większy dla komory prawej, niż lewej [67] i wynosi odpowiednio 0,48 i 0,15 u mężczyzn oraz 0,61 i 0,17 u kobiet [11]. Niezwykle ciekawe jest to, iż ani hipertrofia, ani niedokrwienie mięśnia sercowego nie wpływają na powyższe proporcje, co pozwala wnioskować o liniowej zależności między masą TTN a masą miokardium [11].

Czynniki wpływające na masę TTN

Zauważono, że objętość TTN rośnie wraz z ilością TTW, dzięki czemu pomiar pierwszej stanowi przydatny indeks masy drugiej [34,63,85]. Szeroko dostępnym, szybkim oraz bezpiecznym sposobem pomiaru TTN jest echokardiografia, a zmierzona tą metodą grubość tkanki nad wolną ścianą prawej komory oraz w okolicy odejścia prawej tętnicy wieńcowej dobrze koreluje z jej objętością mierzoną za pomocą tomografii komputerowej [79]. Metoda wyznaczania objętości TTN z użyciem dwuwymiarowej TK polega na ręcznym obliczeniu pola powierzchni tkanki tłuszczowej w każdym z przekrojów, a następnie wymnożeniu pól przez grubość poszczególnych skanów, co ogranicza dokładność pomiaru [79]. Park i wsp. [71] zaproponowali więc automatyczną analizę obrazów trójwymiarowych, która jest szybsza, mniej pracochłonna i dokładniejsza.

Dostępne badania sugerują, iż TTN u kobiet stanowi nieco większy odsetek masy serca niż u mężczyzn [11]. Istnieją jednak prace, w których nie zaobserwowano takiej zależności [29]. Natomiast wpływ wieku na grubość TTN jest przedmiotem dyskusji. Pomiar wykonany przez Silaghi i wsp. [85] u osób zmarłych z przyczyn nagłych wykazują dodatnią korelację między wiekiem a ilością TTN w całym przedziale wiekowym. Istnieje jednak kilka doniesień nieznanających powyższej zależności [30,73], co Silaghi tłumaczy charakterystyką grup poddawanych badaniu. W tych pracach analizy przeprowadzono bowiem głównie u osób w starszym wieku, otyłych bądź obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, podczas gdy badana

przez Silaghi i wsp. grupa składała się głównie z ofiar wypadków. Nowsze badanie polegające na ultrasonograficznym pomiarze TTN w zróżnicowanej pod względem wieku grupie otyłych osób ze zdiagnozowanym zespołem metabolicznym potwierdza wzrost grubości TTN z wiekiem [42].

Ponieważ objętość TTN wydaje się zależeć od wieku i płci, Shmilovich i wsp. [84] zaproponowali pozbawiony wpływu powyższych cech indeks TTN, będący objętością tej tkanki wyrażoną względem powierzchni ciała. Badacze ustalili również, że główną wartością tego indeksu jest 95 centyl ($68,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$), jego przekroczenie znacznie zwiększa ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podczas, gdy zależność pomiędzy TTN i wiekiem jest jeszcze tematem otwartym, badacze są zgodni o związku TTN z masą ciała. Niewątpliwie średnia grubość TTN jest większa u osób otyłych niż szczupłych [103], także wśród dzieci [70]. Wzrost masy ciała wiąże się zazwyczaj z istotnym przyrostem objętości TTN, chociaż jak dowodzi 4-letnie badanie przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, nie jest to regułą [65]. Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej wokół serca obserwowano bowiem także u 20% osób tracących na wadze. Dodatkowo objętość TTN nie uległa zmianie u 30% osób, u których zanotowano zwiększenie masy ciała. Zaobserwowano, iż w czasie stosowania niskokalorycznej diety, grubość TTN ulega redukcji w większym stopniu, niż masa ciała i obwód talii [36]. Zjawisko to jest jeszcze bardziej nasilone po 12-tygodniowym treningu fizycznym [48]. Grubość TTN zmalała także wśród śmiertelnie otyłych osób poddanych operacji bariatrycznej [103]. Należy zauważyć, że restrykcyjna dieta zmniejsza zawartość tkanki tłuszczowej również w innych okolicach, przy czym redukcja TTN i TTW jest ze sobą ściśle powiązana [47].

Kwestią wymagającą doprecyzowania pozostaje jeszcze zależność między ilością TTN a parametrami antropometrycznymi. Jak się okazuje, współczynnik masy ciała (BMI) nie jest dobrym wskaźnikiem ilości tłuszczu sercowego, gdyż ten wydaje się bardziej powiązany z zawartością wewnątrzbrzuszej tkanki tłuszczowej, niż z BMI [55,86], chociaż część doniesień potwierdza dodatnią korelację objętości TTN i BMI [70,101,106]. Parametrem antropometrycznym o większej korelacji z grubością TTN jest prawdopodobnie obwód talii, co sugerują dostępne badania [85,86].

Fizjologiczna rola TTN

Funkcje TTN u człowieka są jeszcze słabo poznane, do czego przyczyniają się trudności z jej pozyskaniem do badań. Dlatego większość danych dotyczących tej tkanki tłuszczowej pochodzi z doświadczeń na zwierzętach.

TTN przypisuje się rolę ochronną względem tętnic wieńcowych, polegającą na ograniczaniu odkształceń tych naczyń spowodowanych rozprzestrzenianiem się fali tętna i



skurczem miokardium [73]. Argumentem podważającym powyższą rolę jest jednak brak tej tkanki u niektórych gatunków ssaków [31]. TTN prawdopodobnie pełni również ważną rolę w regulacji stężenia kwasów tłuszczowych w naczyniach mikrokrążenia wieńcowego. Uważa się, że tkanka tłuszczowa nasierdziowa może chronić mięsień sercowy przed ekspozycją na zbyt wysokie stężenie kwasów tłuszczowych przez szybki wychwyt ich nadmiaru. Zapewne stanowi ona także łatwo dostępne lokalne źródło substratów energetycznych dla miokardium. Przemawia za tym to, iż TTN wyróżnia się wysokim tempem lipolizy i lipogenezy oraz - jak wspomniano wcześniej - to, że obie struktury są w bliskim sąsiedztwie i mają wspólne unaczynienie [73].

Badania przeprowadzone na owcach wykazały, że TTN zawiera adipocyty o najmniejszej średnicy w porównaniu do innych magazynów tłuszczu, przez co liczba komórek w przeliczeniu na gram tkanki jest tu największa. Ponadto ekspresja lipazy lipoproteinowej, enzymu odpowiedzialnego za hydrolizę triacylogliceroli (TAG) osocza i tym samym przyczyniającego się do magazynowania kwasów tłuszczowych, jest najmniejsza w TTN, a największa w TTW [5]. Adipocyty TTN wykazują również mniejszą ekspresję enzymów biorących udział w szlaku lipogenezy: desaturazy stearylo-CoA i karboksylazy acetylo-CoA [73]. Niezależnie od niewielkiej ekspresji powyższych enzymów, procesy lipolizy i lipogenezy zachodzą w TTN dwukrotnie intensywniej, niż w tkance tłuszczowej podskórnej (TTP), co wykazały badania przeprowadzone na świnkach morskich [57]. Zaskakująca jest też większa zawartość jednonienasyconego kwasu oleinowego w TTN niż w TTP, mimo niższej ekspresji desaturazy stearylo-CoA [5]. Badania przeprowadzone na chomikach sugerują, że duża aktywność lipolityczna TTN może być konsekwencją słabego przeciwlipolitycznego działania insuliny oraz wysokiej ekspresji receptorów β -adrenergicznych [59].

Tempo syntezy i zawartość TAG w adipocytach korelują z ekspresją apolipoproteiny E w komórce. Zależność tę umacnia to, iż ekspozycja adipocytów na adenowirusy mające gen kodujący apolipoproteinę E zwiększa syntezę TAG i ich zawartość w komórce [27]. Ocena porównawcza tkanek pochodzących od pawiana wykazała, że ekspresja apolipoproteiny E jest najniższa w tkance tłuszczowej osierdziowej i TTW, nieco wyższa w TTP i zdecydowanie najwyższa w TTN (zarówno w komórkach świeżo pobranych, jak i hodowanych *ex vivo* z preadipocytów przez 10-14 dni), co pozwala wnioskować o wysokim tempie syntezy TAG w TTN u naczelników [27]. Wyniki badań przeprowadzonych na tkankach ludzkich pobranych w czasie operacji bariatrycznych i pomostowania aortalno-wieńcowego przez Faina i wsp. [16] wskazują na wyższą ekspresję lipazy lipoproteinowej w TTN niż TTW i TTP, ale mniejszą niż w tkance tłuszczowej umiejscowionej pod mostkiem. Badacze zasugerowali, że w ogólnoustrojowym obrocie wolnych kwasów tłuszczowych rolę większą niż TTN odgrywa właśnie tkanka tłuszczowa pod mostkiem, która oprócz lipazy lipoproteinowej, ma też najwyższą ekspresję lipazy hormonowrażliwej i białek wiążących

kwasów tłuszczowe. TTN nie pozostaje jednak bez znaczenia, gdyż głównym źródłem nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych we krwi jest tkanka tłuszczowa górnej połowy ciała, a aktywność lipolityczna TTN jest większa niż TTP [39].

Między adipocytami tkanki tłuszczowej nasierdziowej znajdują się zwoje oraz nerwy autonomicznego układu nerwowego. Poziom mRNA czynnika wzrostu nerwów β w TTN jest odpowiednio 5 i 24 razy większy niż w TTW i TTP, co pozwala wnioskować o kolejnej funkcji tej tkanki polegającej na działaniu troficznym na włókna i zwoje autonomicznego układu nerwowego w sercu [16].

Tkanka tłuszczowa nasierdziowa wykazuje jeszcze jedną ciekawą właściwość. Otóż zaobserwowano dużą ekspresję termogeniny 1, białka charakterystycznego dla brunatnej tkanki tłuszczowej, dzięki któremu wytwarza energię cieplną. Ekspresja termogeniny 1 w TTN jest odpowiednio 90 i 9 razy większa niż w TTP kończyny dolnej i TTW [16]. Nie ustalono jednoznacznie, czy pozwala to na ochronę miokardium i naczyń wieńcowych przed hipotermią prowadzącą do zaburzeń rytmu [30]. Ekspresja termogeniny 1 pozytywnie koreluje z BMI, a odwrotnie z wiekiem, natomiast bez wpływu pozostaje płeć, aterosogeneza i objętość TTN [77].

Badania autopsyjne wykazały obecność znacznej ilości TTN nawet u pacjentów wyniszczonych przewlekłą chorobą, u których doszło do daleko posuniętej redukcji masy tkanki tłuszczowej w innych miejscach [73]. Sugeruje to obecność mechanizmów zapobiegających nadmiernej redukcji TTN, co przemawia za tym, iż tkanka ta pełni istotną rolę w mięśniu sercowym. Dokładne poznanie jej funkcji wymaga jednak dalszych badań.

TTN a ryzyko powikłań otyłości

Otyłość to znany czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Niestety procesy leżące u podłoża tej zależności nadal pozostają niewyjaśnione. Jak wspomniano wcześniej, za najbardziej patogenną uważa się otyłość centralną wiążącą się z nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej [18]. Objętość tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i nasierdziowej jest większa u osób otyłych chorujących na cukrzycę, niż otyłych bez cukrzycy [19]. Objętości tych tkanek tłuszczowych korelują dodatnio z osoczym stężeniem glukozy i insuliny na czczo, stężeniem fibrynogeny, białka C-reaktywnego, a także insulinoopornością określaną za pomocą wskaźnika HOMA (homeostatic model assessment). Istotność statystyczna powyższej zależności jest jednak znacznie większa dla TTW niż TTN [19]. Nie umniejsza to jednak znaczenia tkanki tłuszczowej nasierdziowej jako czynnika ryzyka, w wielu innych badaniach wykryto bowiem powiązanie między masą TTN a występowaniem choroby sercowo-naczyniowej, składowych zespołu metabolicznego i niewydolności serca [12,19,37,73,75]. Należy jednak zaznaczyć, że Sironi i wsp. [87] nie znaleźli zależności między ilością TTN a nadciśnieniem tętniczym, 10-letnim ryzykiem wieńcowym wg

skali Framingham, ani obecnością minimum trzech składowych zespołu metabolicznego, przy czym zależności te były istotne dla TTW.

Choroba wieńcowa

Powierzchnia TTN w badaniu autopsyjnym ofiar wypadków jest większa u osób z chorobą wieńcową i koreluje ze stopniem stenozы naczyń [85]. Pacjenci z chorobą wieńcową charakteryzują się również większą grubością TTN w ultrasonografii, powiązaną ze stopniem stenozы wieńcowej. Należy podkreślić, że relacja ta jest niezależna od BMI, które było większe w grupie osób zdrowych [33]. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CACS) mierzony w tomografii komputerowej jest markerem arteriosklerozy wykorzystywanym w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego [104]. Jak wykazano, punktacja CACS znajduje się w bliskiej relacji i rośnie wraz z objętością TTN [105]. Objętość TTN większa niż 100 ml, niezależnie od BMI, CACS i, co należy podkreślić, niezależnie od objętości TTW, przewiduje obecność niestabilnej blaszki miażdżycowej [66], a grubość tej tkanki w lewym rowku przedsionkowo-komorowym przekraczająca 12,2 mm wiąże się z większym prawdopodobieństwem znacznej stenozы naczyń wieńcowych [102]. Ponadto zaobserwowano, że blaszki miażdżycowe znacznie częściej rozwijają się w odcinkach tętnic wieńcowych otoczonych tkanką tłuszczową w porównaniu do tych, które są jej pozbawione [75]. Część autorów nie znajduje jednak związku między występowaniem choroby wieńcowej a objętością, czy grubością TTN, dlatego też potrzebne są dalsze badania [74].

Niewydolność serca

Zaburzenie czynności miokardium polegające na spadku frakcji wyrzutowej lewej komory w przebiegu niewydolności serca wiąże się z redukcją objętości TTN, niezależnie od CACS i BMI [14,45]. Jak wykazano w badaniach z użyciem rezonansu magnetycznego, redukcja masy TTN względem powierzchni ciała do poziomu poniżej 22 g/m² koreluje z istotnym wzrostem ryzyka śmierci sercowej [14]. Jednak wzrost objętości TTN typowy dla otyłości znajduje się w dodatniej relacji z systemowym oporem naczyniowym, a w odwrotnej z indeksem sercowym [41]. Ponadto wskaźnik obciążenia lewej komory serca (częstość skurczów serca × ciśnienie skurczowe) jest powiązany z zawartością tłuszczu w miokardium, która z kolei koreluje z masą TTN, stosunkiem obwodu talii do bioder i stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu [41]. Grubość TTN koreluje dodatnio z wieloma parametrami mierzonymi w echokardiografii, w tym z wymiarem końcoworozkurczowym prawej komory, grubością przegrody międzykomorowej, grubością ściany tylnej serca, wskaźnikiem masa lewej komory/wzrost i czasem rozkurczu izowolumetrycznego [28,55]. Zaobserwowano również, iż grubość TTN przekraczająca 5 mm powiązana jest ze wzrostem rozmiarów lewego przedsionka oraz spadkiem frakcji wyrzutowej [64]. Zależność tę może wyjaśniać dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca spowodowana dużą masą TTN, która z kolei obciąża przedsionki i pro-

wadzi do ich powiększenia [32,64]. Niewykluczony, a właściwie bardzo prawdopodobny jest także wpływ adipokiny wydzielanych przez tę tkankę [64].

Adipokiny – proponowany łącznik otyłości i jej powikłań sercowo-naczyniowych

Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że wiele aktywnych biologicznie cząsteczek wydzielanych przez tkankę tłuszczową istotnie wpływa na metabolizm i czynność mięśnia sercowego. Część z nich działa kardioprotekcyjnie, inne prawdopodobnie przyczyniają się do rozwoju insulinooporności miokardium, choroby wieńcowej, przerostu mięśnia sercowego oraz zaburzeń jego czynności skurczowej i rozkurczowej. Do najlepiej poznanych adipokiny należą leptyna, adiponektyna, apelin, rezystyna, wisfatyna oraz niecharakterystyczne dla tkanki tłuszczowej, ale też przez nią wytwarzane, IL-6 i czynnik martwicy guza α (TNF-α).

Leptyna

Leptyna jest białkowym produktem genu *ob*. Wytwarza ją głównie tkanka tłuszczowa, a także serce, mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, nabłonek układu pokarmowego i łożysko [6,26]. Poziom leptyny jest głównym sygnałem informującym ośrodek głodu i sytości, czyli neurony umiejscowione w pniu mózgu, podwzgórz i śródmózgowiu, o ilości tkanki tłuszczowej. Stąd też stężenie tej adipokiny we krwi osób otyłych jest znacznie wyższe niż u szczupłych [20]. Leptyna działa na serce inotropowo ujemnie oraz stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych w tym narządzie. Doświadczenia na zwierzętach sugerują również, że chroni ona mięsień sercowy przed akumulacją lipidów i rozwojem lipotoksyczności. Leptyna działa też kardioprotekcyjnie w warunkach niedokrwienia/reperfuzji, co może tłumaczyć tzw. paradoks otyłości polegający na mniejszej śmiertelności spowodowanej chorobami układu krążenia wśród osób z podwyższonym indeksem masy ciała. Leptyna ma jednak także działania niepożądane, stymuluje bowiem hipertrofię kardiomiocytów zarówno zwierzęcych jak i ludzkich [93]. Dodatkowo, u osób otyłych najprawdopodobniej rozwija się oporność na działanie leptyny, co może osłabiać jej korzystny wpływ na mięsień sercowy. Wykazano, że pacjenci z chorobą wieńcową charakteryzują się podwyższoną ekspresją leptyny w TTN [10].

Adiponektyna

Adiponektyna jest hormonem białkowym i mimo że wytwarza ją tkanka tłuszczowa, jej stężenie we krwi maleje wraz z przyrostem masy tej tkanki [68]. Obniżenie poziomu adiponektyny towarzyszy nadciśnieniu tętniczemu, cukrzycy typu 2 i chorobie wieńcowej [2,81,91,92]. O istotnej roli adiponektyny świadczy to, iż niskie stężenia tego białka wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zawału miokardium nawet po uwzględnieniu wartości BMI, obecności nadciśnienia tętniczego, palenia papierosów i stężenia cholesterolu HDL [72]. Eksperymenty na zwierzętach wykazały, że adiponektyna działa kardioprotekcyjnie. Myszy pozba-



wione genu adiponektyny charakteryzują się zwiększonym rozmiarem zawału mięśnia sercowego indukowanego przez niedokrwienie/reperfuzję. Natomiast podanie tej adipokiny myszom typu dzikiego zmniejsza rozmiary zawału i poprawia czynność serca. Adiponektyna ogranicza także hipertrofię mięśnia sercowego indukowaną przez przeciążenie ciśnieniowe i angiotensynę II. Natomiast u transgenicznych myszy pozbawionych genu tej adipokiny dochodzi do rozwoju ciężkiego przerostu mięśnia sercowego. Małe stężenie adiponektyny we krwi jest powiązane z przerostem mięśniówki lewej komory serca także u ludzi. Adiponektyna prawdopodobnie chroni również mięsień sercowy przed patologiczną przebudową i rozwojem niewydolności w następstwie zawału [82]. Co ciekawe ekspresja adiponektyny w TTN osób z zespołem metabolicznym, chorobą wieńcową bądź nadciśnieniem tętniczym ulega obniżeniu [22,35,95,96]. Zhou i wsp. [107] również zanotowali obniżoną ekspresję adiponektyny w TTN u pacjentów z chorobą wieńcową, czemu dodatkowo towarzyszył wzrost ekspresji IL-6 i TNF- α oraz nasiloną infiltracją makrofagów.

Rezystyna

Kolejną adipokiną wywierającą znaczący wpływ na mięsień sercowy jest rezystyna. Swoją nazwę zawdzięcza roli, jaką odgrywa w rozwoju insulinooporności [43]. Rezystyna wydzielana jest m.in. przez tkankę tłuszczową, jednak głównym jej źródłem w organizmie ludzkim są monocyty i makrofagi [43]. Mimo to u osób otyłych obserwuje się większe stężenia rezystyny we krwi niż u szczupłych [69,80]. Wykazano, że rezystyna hamuje insulinozależny transport glukozy w kardiomiocytach myszy [44]. Powoduje ona także hipertrofię komórek mięśnia sercowego szczura oraz upośledza ich czynność skurczową [46]. Podwyższone stężenie tej adipokiny we krwi powiązane jest również z większym ryzykiem rozwoju niewydolności serca u ludzi [7]. Co ciekawe wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego wiąże się z podwyższeniem ekspresji i nasileniem wydzielania rezystyny przez TTN w stosunku do pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [52].

Wisfatyna i apelina

Dużą ekspresję wisfatyny stwierdza się w leukocytach, adipocytach, hepatocytach i komórkach mięśniowych, jednak głównym źródłem tego białka są prawdopodobnie naciekające tkankę tłuszczową komórki zapalne [78]. Według różnych badań otyłość może się wiązać zarówno ze spadkiem, jak i wzrostem stężenia wisfatyny w osoczu [23]. Rozbieżności te mogą być spowodowane tym, że ekspresja wisfatyny w różnych depozytach tkanki tłuszczowej jest odmiennie powiązana z BMI. W trzewnej tkance tłuszczowej obserwuje się korelację dodatnią, a w tkance tłuszczowej podskórnej ujemną [100]. Uważa się, iż prozapalne, chemotaktyczne i angiogenne działanie wisfatyny przyczynia się do rozwoju miażdżycy i destabilizacji blaszek miażdżycowych [99]. Wisfatyna prawdopodobnie wpływa także korzystnie na mięsień sercowy. Badania na myszach wykazały bowiem, iż ma ona silne działanie kardioprotekcyjne w warunkach niedokrwienia/reperfuzji

[23]. Podobne działanie ma również apelina, kolejny aktywny biologicznie peptyd wydzielany m.in. przez tkankę tłuszczową. Apelina działa także dodatnio inotropowo u ludzi i myszy. Usunięcie genu apeliny prowadzi natomiast do rozwoju niewydolności serca [9].

Interleukina 6

Interleukina 6 jest jedną z głównych cytokin o właściwościach zarówno pro- jak i przeciwzapalnych. Wydzielają ją różne tkanki, w tym tkanka tłuszczowa [62]. Wielu badaczy uważa IL-6 za jedną z substancji przyczyniających się do rozwoju i destabilizacji blaszki miażdżycowej [1]. Dostępne informacje wskazują zarówno na korzystny, jak i szkodliwy wpływ IL-6 na mięsień sercowy. Wykazano, że u myszy działa ona kardioprotekcyjnie w warunkach niedokrwienia/reperfuzji [88]. Badania przeprowadzone na ludziach sugerują jednak, że podwyższone stężenie IL-6 w osoczu wiąże się z większym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej [50]. Dodatkowo ekspresja tej cytokiny w TTN jest niezależnym predykatorem wielonaczyniowej choroby wieńcowej [15]. Uważa się również, iż IL-6 bierze udział w rozwoju przewlekłej niewydolności serca. Pacjenci z tą chorobą charakteryzują się podwyższonym stężeniem IL-6 w osoczu, a parametr ten jest jednocześnie niezależnym czynnikiem rokującym w niewydolności serca [13,61,98].

Czynnik martwicy guza α

TNF- α , zwany także kachektyną, jest glikoproteiną wydzielaną głównie przez wątrobę i śledzionę. Ważnym miejscem wytwarzania TNF- α jest jednak także wewnątrzbrzuszna tkanka tłuszczowa [8], a zwłaszcza naciekające ją makrofagi [1]. Glikoproteina ta przyczynia się do uwalniania niemal wszystkich znanych cytokin zapalnych i produktów przemiany kwasu arachidonowego [17]. Należy również wspomnieć, iż TNF- α oddziałuje także na inne adipokiny. Pod jego wpływem maleje bowiem ekspresja i osoczowe stężenie adiponektyny i wisfatyny [53]. Wzrost stężenia TNF- α w osoczu notuje się w przypadku ostrego zawału serca, przewlekłej niewydolności serca, kardiomiopatii rozstrzeniowej, wirusowego zapalenia miokardium oraz reakcji odrzucania przeszczepu serca [17,21,49]. TNF- α pośredniczy w niekorzystnej przebudowie miokardium. Myszy z nadekspresją TNF- α rozwijają bowiem kardiomiopatię podobną do obserwowanej w przewlekłej niewydolności serca u ludzi [24,38,40,94]. Natomiast w ostrym niedokrwieniu miokardium TNF- α odgrywa podwójną rolę. Z jednej strony jego podwyższone stężenie niewątpliwie działa szkodliwie, przyczyniając się do rozwoju zawału mięśnia sercowego. Potwierdzeniem tego jest to, iż rozmiar uszkodzenia serca w przebiegu niedokrwienia/reperfuzji jest znacznie mniejszy u myszy pozbawionych genu TNF- α [54]. Z drugiej strony, niewielkie dawki tej cytokiny sprzyjają hartowaniu serca przez niedokrwienie i działają ochronnie. Podłożem dwuznaczonej funkcji TNF- α są prawdopodobnie odmienne właściwości jego receptorów. Aktywacja TNF-R1 kojarzona jest bowiem głównie z nasileniem niekorzystnych zmian po zawale, podczas gdy stymulacja TNF-R2 działa kardioprotekcyjnie [49]. Wyka-

zono, że pacjenci z chorobą wieńcową charakteryzują się podwyższoną ekspresją TNF- α w TTN [107].

Czynność wewnątrzwydzielnicza TTN na tle innych depozytów tkanki tłuszczowej

Fain i wsp. [16] zanalizowali zawartość mRNA najważniejszych adipokyn w próbkach tkanki tłuszczowej z różnych okolic pobranych w czasie operacji bariatrycznych i kardiologicznych. Tłuszcz nasierdziowy charakteryzował się unikalnym wzorcem ekspresji adipokyn, można było jednak zauważyć wiele podobieństw między TTN a trzewną tkanką tłuszczową wewnątrzbrzuszną i podmostkową. Około 1/3 badanych adipokyn wykazywała taki sam poziom ekspresji w TTN i TTW, niezależnie od wieku i BMI. TTN charakteryzowała się podobną do TTW ekspresją TNF- α , natomiast mniejszą cytokin prozapalnych, takich jak białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (MCP-1) oraz IL-6. Zanotowano tu również niższy poziom mRNA czynnika indukowanego przez hipoksję 1 α (HIF-1 α), cyklooksygenazy 1, a także inhibitora aktywatorów plazminogenu 1 (PAI-1). Ponadto TTN odznaczała się niższym niż TTP poziomem ekspresji IL-6, ale większym MCP-1 i TNF- α . Ekspresja TNF- α i IL-6 były też większe w tkance tłuszczowej podmostkowej niż w TTN, nie zauważono natomiast istotnych różnic w ekspresji MCP-1, IL-1 β , PAI-1 i receptora zmiatającego 68 (CD68). Badacze uznali więc, że TTN nie stanowi istotnego źródła cytokin prozapalnych, przypisując jednocześnie większą rolę tkance tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i podmostkowej. Również w innych badaniach nie zauważono różnic w ekspresji cytokin prozapalnych między TTN a podskórną tkanką tłuszczową klatki piersiowej [51] i tkanką tłuszczową sieciową [4]. Także kierunek zmian ekspresji TNF- α , leptyny i adiponektyny u pacjentów z zespołem metabolicznym i chorobą wieńcową w stosunku do osób zdrowych nie różnił się między tkankami tłuszczowymi nasierdziową, osierdziową i podskórną [22]. Natomiast Chen i wsp. [10] wykryli, że tkanka tłuszczowa wewnątrzbrzusza ma wyższą, niż tkanka nasierdziowa ekspresję TNF- α , IL-6, leptyny i wisfatyny, a niższą adiponektyny. Jednak badanie przeprowadzone wśród pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych wykazało istotne różnice między TTN a tkanką tłuszczową podmostkową i tkanką podskórną [76]. W stosunku do osób zdrowych, spośród 70 uwzględnionych genów, w TTN obserwowano wzrost ekspresji 39 z nich, przy czym 17 sta-

nowiły adipokiny związane z zapaleniem, a 7 ze stresem oksydacyjnym. Dla kontrastu w tkance podskórnej wzrosła ekspresja tylko 3, a w podmostkowej 4 białek. Jak wykazał Mazurek i wsp. [60], TTN w przebiegu choroby wieńcowej odznacza się wyższym niż tkanka podskórna poziomem MCP-1, IL-1 β , IL-6, IL-6sR (rozpuszczalny receptor IL-6) i TNF- α . Również inni autorzy potwierdzają większą intensywność reakcji zapalnej w TTN, niż w tkance tłuszczowej podskórnej pacjentów z chorobą wieńcową [3,25].

Należy jednak zaznaczyć, że powyższe dane trzeba interpretować z ostrożnością, gdyż zmiana ekspresji cytokin prozapalnych w TTN w przebiegu choroby niedokrwiennej serca może nie być przyczyną, lecz rezultatem niedokrwienia [4]. Pełne wyjaśnienie tej kwestii wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Obecnie trudno jest jednoznacznie określić znaczenie tkanki tłuszczowej nasierdziowej w fizjologii i patofizjologii mięśnia sercowego. Żadna z proponowanych fizjologicznych funkcji TTN jak dotąd nie została w przekonujący sposób udowodniona. Tak samo niewyjaśniony pozostaje udział tej tkanki w rozwoju chorób serca. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne dostarczyły sprzecznych wniosków stąd też trudno jednoznacznie ustalić relację TTN z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dostępne dane sugerują, że w stosunku do miokardium tkanka ta może mieć działanie zarówno szkodliwe jak i ochronne. TTN wytwarza adipokiny o potencjalnie korzystnym wpływie na morfologię i czynność serca. Jednak w przebiegu niektórych chorób miokardium, tkanka ta ujawnia właściwości prozapalne i prozakrzepowe. Pełne wyjaśnienie funkcji tkanki tłuszczowej nasierdziowej wymaga dalszych intensywnych badań. Szczególnie istotne wydaje się głębsze poznanie roli adipokyn, w czym pomocne będą analizy ich ekspresji w różnych depozytach tkanki tłuszczowej pacjentów zróżnicowanych pod względem masy ciała i ryzyka sercowo-naczyniowego. Cennych informacji dostarczyłyby też badania na tkance nasierdziowej zwierząt, a zwłaszcza świń, ze względu na strukturalne podobieństwo ich serca z sercem ludzkim. Pomiar grubości TTN jest względnie łatwy do przeprowadzenia, monitorowanie jej zawartości mogłoby więc mieć duże znaczenie kliniczne.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Anfossi G., Russo I., Doronzo G., Pomerio A., Trovati M.: Adipocytokines in atherothrombosis: focus on platelets and vascular smooth muscle cells. *Mediators Inflamm.*, 2010; 2010: 174341
- [2] Aprahamian T.R., Sam F.: Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. *Int. J. Inflamm.*, 2011; 2011: 376909
- [3] Baker A.R., Harte A.L., Howell N., Pritlove D.C., Ranasinghe A.M., da Silva N.F., Youssef E.M., Khunti K., Davies M.J., Bonser R.S., Kumar S., Pagano D., McTernan P.G.: Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor- κ B and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 261-267
- [4] Baker A.R., Silva N.F., Quinn D.W., Harte A.L., Pagano D., Bonser R.S., Kumar S., McTernan P.G.: Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2006; 5: 1
- [5] Barber M.C., Ward R.J., Richards S.E., Salter A.M., Buttery P.J., Vernon R.G., Travers M.T.: Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *J. Anim. Sci.*, 2000; 78: 62-68
- [6] Bartha T., Sayed-Ahmed A., Rudas P.: Expression of leptin and its receptors in various tissues of ruminants. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2005; 29: 193-202



- [7] Butler J., Kalogeropoulos A., Georgiopoulos V., de Rekeneire N., Rodondi N., Smith A.L., Hoffmann U., Kanaya A., Newman A.B., Kritchevsky S.B., Vasan R.S., Wilson P.W., Harris T.B., Health ABC Study: Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009; 29: 1144-1149
- [8] Cao Y.L., Hu C.Z., Meng X., Wang D.F., Zhang J.: Expression of TNF- α protein in omental and subcutaneous adipose tissue in obesity. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2008; 79: 214-219
- [9] Chandrasekaran B., Dar O., McDonagh T.: The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2008; 10: 725-732
- [10] Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., Chiu C.C., Voon W.C., Sheu S.H., Lai W.T.: Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes.*, 2008; 32: 268-274
- [11] Corradi D., Maestri R., Callegari S., Pastori P., Goldoni M., Luong T.V., Bordi C.: The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.*, 2004; 13: 313-316
- [12] de Feyter P.J.: Epicardial adipose tissue: an emerging role for the development of coronary atherosclerosis. *Clin. Cardiol.*, 2011; 34: 143-144
- [13] Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., Young J.B., White B.G., Mann D.L.: Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*, 2001; 103: 2055-2059
- [14] Doesch C., Suselbeck T., Leweling H., Fluechter S., Haghi D., Schoenberg S.O., Borggrefe M., Papavassiliu T.: Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. *Obesity*, 2010; 18: 2326-2332
- [15] Eiras S., Teijeira-Fernandez E., Shamagian L.G., Fernandez A.L., Vazquez-Boquete A., Gonzalez-Juanatey J.R.: Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine*, 2008; 43: 174-180
- [16] Fain J.N., Sacks H.S., Bahouth S.W., Tichansky D.S., Madan A.K., Cheema P.S.: Human epicardial adipokine messenger RNAs: comparisons of their expression in substernal, subcutaneous, and omental fat. *Metabolism*, 2010; 59: 1379-1386
- [17] Ferrari R.: The role of TNF in cardiovascular disease. *Pharmacol. Res.*, 1999; 40: 97-105
- [18] Ferris W.F., Crowther N.J.: Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovasc. J. Afr.*, 2011; 22: 147-154
- [19] Gaborit B., Kober F., Jacquier A., Moro P.J., Cuisset T., Boullu S., Dadoun F., Alessi M.C., Morange P., Clément K., Bernard M., Doutour A.: Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int. J. Obes.*, 2012; 36: 422-430
- [20] Gautron L., Elmquist J.K.: Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 2087-2093
- [21] Ghaderian S.M., Akbarzadeh Najar R., Tabatabaei Panah A.S.: Tumor necrosis factor- α : investigation of gene polymorphism and regulation of TACE-TNF- α system in patients with acute myocardial infarction. *Mol. Biol. Rep.*, 2011; 38: 4971-4977
- [22] Gormez S., Demirkan A., Atalar F., Caynak B., Erdim R., Sozer V., Gunay D., Akpınar B., Ozbek U., Buyukdevrim A.S.: Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- α and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern. Med.*, 2011; 50: 805-810
- [23] Hausenloy D.J.: Drug discovery possibilities from visfatin cardioprotection? *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2009; 9: 202-207
- [24] Higuchi Y., Chan T.O., Brown M.A., Zhang J., DeGeorge B.R.Jr., Funakoshi H., Gibson G., McTiernan C.F., Kubota T., Jones W.K., Feldman A.M.: Cardioprotection afforded by NF- κ B ablation is associated with activation of Akt in mice overexpressing TNF- α . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 290: H590-H598
- [25] Hirata Y., Kurobe H., Akaike M., Chikugo F., Hori T., Bando Y., Nishio C., Higashida M., Nakaya Y., Kitagawa T., Sata M.: Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int. Heart J.*, 2011; 52: 139-142
- [26] Hou N., Luo J.D.: Leptin and cardiovascular diseases. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2011; 38: 905-913
- [27] Huang Z.H., Espiritu D.J., Uy A., Holterman A.X., Vitello J., Mazzone T.: Adipose tissue depot-specific differences in adipocyte apolipoprotein E expression. *Metabolism*, 2011; 60: 1692-1701
- [28] Iacobellis G.: Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am. J. Cardiol.*, 2009; 104: 1601-1602
- [29] Iacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C., Zappaterreno A., Alessi G., Di Mario U., Leonetti F.: Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes. Res.*, 2003; 11: 304-310
- [30] Iacobellis G., Bianco A.C.: Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2011; 22: 450-457
- [31] Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M.: Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2005; 2: 536-543
- [32] Iacobellis G., Leonetti F., Singh N., Sharma A.M.: Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int. J. Cardiol.*, 2007; 115: 272-273
- [33] Iacobellis G., Lonn E., Lamy A., Singh N., Sharma A.M.: Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int. J. Cardiol.*, 2011; 146: 452-454
- [34] Iacobellis G., Pellicelli A.M., Grisorio B., Barbarini G., Leonetti F., Sharma A.M., Barbaro G.: Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obesity*, 2008; 16: 179-183
- [35] Iacobellis G., Pistilli D., Gucciardo M., Leonetti F., Miraldi F., Brancaccio G., Gallo P., di Gioia C.R.: Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*, 2005; 29: 251-255
- [36] Iacobellis G., Singh N., Wharton S., Sharma A.M.: Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity*, 2008; 16: 1693-1697
- [37] Iozzo P.: Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care*, 2011; 34 (Suppl. 2): S371-S379
- [38] Janczewski A.M., Kadokami T., Lemster B., Frye C.S., McTiernan C.F., Feldman A.M.: Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- α . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003; 284: H960-H969
- [39] Jensen M.D.: Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity*, 2006; 14 (Suppl. 1): 20S-24S
- [40] Kadokami T., McTiernan C.F., Kubota T., Frye C.S., Feldman A.M.: Sex-related survival differences in murine cardiomyopathy are associated with differences in TNF-receptor expression. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 589-597
- [41] Kankaanpää M., Lehto H.R., Pärkkä J.P., Komu M., Viljanen A., Ferrannini E., Knuuti J., Nuutila P., Parkkola R., Iozzo P.: Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 4689-4695

- [42] Karadag B., Ozulu B., Ozturk F.Y., Oztekin E., Sener N., Altuntas Y.: Comparison of epicardial adipose tissue (EAT) thickness and anthropometric measurements in metabolic syndrome (MS) cases above and under the age of 65. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2011; 52: e79-e84
- [43] Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M.: Rezystyna: czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 485-491
- [44] Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A.: Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc. Res.*, 2008; 79: 279-286
- [45] Khawaja T., Greer C., Chokshi A., Chavarria N., Thadani S., Jones M., Schaeffle K., Bhatia K., Collado J.E., Shimbo D., Einstein A.J., Schulze P.C.: Epicardial fat volume in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.*, 2011; 108: 397-401
- [46] Kim M., Oh J.K., Sakata S., Liang I., Park W., Hajjar R.J., Lebeche D.: Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2008; 45: 270-280
- [47] Kim M.K., Tanaka K., Kim M.J., Matuso T., Endo T., Tomita T., Maeda S., Ajisaka R.: Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2009; 19: 760-766
- [48] Kim M.K., Tomita T., Kim M.J., Sasai H., Maeda S., Tanaka K.: Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J. Appl. Physiol.*, 2009; 106: 5-11
- [49] Kleinbongard P., Schulz R., Heusch G.: TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Fail. Rev.*, 2011; 16: 49-69
- [50] Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., Thorand B., Loewel H., Chambless L., Meisinger C., Schneider A., Martin S., Kolb H., Herder C.: Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 2745-2751
- [51] Kremen J., Dolinkova M., Krajickova J., Blaha J., Anderlova K., Lacinova Z., Haluzikova D., Bosanska L., Vokurka M., Svacina S., Haluzik M.: Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 4620-4627
- [52] Langheim S., Dreas L., Veschini L., Maisano F., Foglieni C., Ferrarello S., Sinagra G., Zingone B., Alfieri O., Ferrero E., Maseri A., Ruotolo G.: Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2010; 298: H746-H753
- [53] Li L., Yang G., Shi S., Yang M., Liu H., Boden G.: The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor- α (TNF- α) in vivo. *Cytokine*, 2009; 45: 12-19
- [54] Maekawa N., Wada H., Kanda T., Niwa T., Yamada Y., Saito K., Fujiwara H., Sekikawa K., Seishima M.: Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor- α . *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39: 1229-1235
- [55] Malavazos A.E., Ermetici F., Coman C., Corsi M.M., Morricone L., Ambrosi B.: Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int. J. Cardiol.*, 2007; 121: 132-134
- [56] 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: 225-232
- [57] Marchington J.M., Pond C.M.: Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int. J. Obes.*, 1990; 14: 1013-1022
- [58] Mathieu P., Poirier P., Piabart P., Lemieux I., Després J.P.: Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2009; 53: 577-584
- [59] 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
- [60] Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J.D., Diehl J.T., Ararat H., Sarov-Blat L., O'Brien S., Keiper E.A., Johnson A.G., Martin J., Goldstein B.J., Shi Y.: Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, 2003; 108: 2460-2466
- [61] Mir S.A., Chatterjee A., Mitra A., Pathak K., Mahata S.K., Sarkar S.: Inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) attenuates interleukin-6 (IL-6)-induced collagen synthesis and resultant hypertrophy in rat heart. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 2666-2677
- [62] Mohamed-Ali V., Flower L., Sethi J., Hotamisligil G., Gray R., Humphries S.E., York D.A., Pinkney J.: β -adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 5864-5869
- [63] Momesso D.P., Bussade I., Epifanio M.A., Schettino C.D., Russo L.A., Kupfer R.: Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011; 91: 47-53
- [64] Mookadam F., Goel R., Alharthi M.S., Jiamsripong P., Cha S.: Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*, 2010; 11: 103-108
- [65] Nakazato R., Rajani R., Cheng V.Y., Shmilovich H., Nakanishi R., Otake Y., Gransar H., Slomka P.J., Hayes S.W., Thomson L.E., Friedman J.D., Wong N.D., Shaw L.J., Budoff M., Rozanski A., Berman D.S., Dey D.: Weight change modulates epicardial fat burden: a 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis*, 2012; 220: 139-144
- [66] Oka T., Yamamoto H., Ohashi N., Kitagawa T., Kunita E., Utsunomiya H., Yamazato R., Urabe Y., Horiguchi J., Awai K., Kihara Y.: Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int. J. Cardiol.*, 2012; 161: 45-49
- [67] Olivetti G., Giordano G., Corradi D., Melissari M., Lagrasta C., Gambert S.R., Anversa P.: Gender differences and aging: effects on the human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995; 26: 1068-1079
- [68] Ouchi N., Shibata R., Walsh K.: Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2006; 16: 141-146
- [69] Owecki M., Miczke A., Nikisch E., Pupek-Musialik D., Sowinski J.: Serum resistin concentrations are higher in human obesity but independent from insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2011; 119: 117-121
- [70] Ozdemir O., Hizli S., Abaci A., Agladioglu K., Aksoy S.: Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr. Cardiol.*, 2010; 31: 853-860
- [71] Park M.J., Jung J.I., Oh Y.S., Youn H.J.: Assessment of epicardial fat volume with threshold-based 3-dimensional segmentation in CT: comparison with the 2-dimensional short axis-based method. *Korean Circ. J.*, 2010; 40: 328-333
- [72] Persson J., Lindberg K., Gustafsson T.P., Eriksson P., Paulsson-Berne G., Lundman P.: Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. *J. Intern. Med.*, 2010; 268: 194-205
- [73] Rabkin S.W.: Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes. Rev.*, 2007; 8: 253-261
- [74] Sacks H.S.: Weight loss in obesity reduces epicardial fat thickness; so what? *J. Appl. Physiol.*, 2009; 106: 1-2
- [75] Sacks H.S., Fain J.N.: Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.*, 2007; 153: 907-917



- [76] Sacks H.S., Fain J.N., Cheema P., Bahouth S.W., Garrett E., Wolf R.Y., Wolford D., Samaha J.: Depot-specific overexpression of proinflammatory, redox, endothelial cell, and angiogenic genes in epicardial fat adjacent to severe stable coronary atherosclerosis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2011; 9: 433-439
- [77] Sacks H.S., Fain J.N., Holman B., Cheema P., Chary A., Parks F., Karas J., Optican R., Bahouth S.W., Garrett E., Wolf R.Y., Carter R.A., Robbins T., Wolford D., Samaha J.: Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 3611-3615
- [78] Saddi-Rosa P., Oliveira C.S., Giuffrida F.M., Reis A.F.: Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2010; 2: 21
- [79] Saremi F., Mekhail S., Sefidbakht S., Thonar B., Malik S., Sarlata T.: Quantification of epicardial adipose tissue: correlation of surface area and volume measurements. *Acad. Radiol.*, 2011; 18: 977-983
- [80] Schwartz D.R., Lazar M.A.: Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2011; 22: 259-265
- [81] Selthofer-Relatić K., Radić R., Vcev A., Steiner R., Vizjak V., Sram M., Tripolski M., Kosović P., Bosnjak I., Selthofer R.: Low adiponectin serum level - reduced protective effect on the left ventricular wall thickness. *Coll. Antropol.*, 2011; 35: 787-791
- [82] Shibata R., Ouchi N., Murohara T.: Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ. J.*, 2009; 73: 608-614
- [83] Shirani J., Berezowski K., Roberts W.C.: Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am. J. Cardiol.*, 1995; 76: 414-418
- [84] Shmilovich H., Dey D., Cheng V.Y., Rajani R., Nakazato R., Otaki Y., Nakanishi R., Slomka P.J., Thomson L.E., Hayes S.W., Friedman J.D., Gransar H., Wong N.D., Shaw L.J., Budoff M., Rozanski A., Berman D.S.: Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study. *Am. J. Cardiol.*, 2011; 108: 1680-1685
- [85] Silaghi A., Piercecchi-Marti M.D., Grino M., Leonetti G., Alessi M.C., Clement K., Dadoun F., Dutour A.: Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity*, 2008; 16: 2424-2430
- [86] Silaghi A.C., Poanta L., Valea A., Pais R., Silaghi H.: Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? *Med. Ultrason.*, 2011; 13: 15-20
- [87] Sironi A.M., Petz R., De Marchi D., Buzzigoli E., Ciociaro D., Positano V., Lombardi M., Ferrannini E., Gastaldelli A.: Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabet. Med.*, 2012; 29: 622-627
- [88] Smart N., Mojet M.H., Latchman D.S., Marber M.S., Duchon M.R., Heads R.J.: IL-6 induces PI 3-kinase and nitric oxide-dependent protection and preserves mitochondrial function in cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.*, 2006; 69: 164-177
- [89] Sons H.U., Hoffmann V.: Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat. Anz.*, 1986; 161: 355-373
- [90] Spiroglou S.G., Kostopoulos C.G., Varakis J.N., Papadaki H.H.: Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2010; 17: 115-130
- [91] Stern N., Osher E., Greenman Y.: Hypoadiponectinemia as a marker of adipocyte dysfunction - Part I: the biology of adiponectin. *J. Cardiometab. Syndr.*, 2007; 2: 174-182
- [92] Su H., Lau W.B., Ma X.L.: Hypoadiponectinaemia in diabetes mellitus type 2: molecular mechanisms and clinical significance. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2011; 38: 897-904
- [93] Sweeney G.: Cardiovascular effects of leptin. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2010; 7: 22-29
- [94] Tang Z., McGowan B.S., Huber S.A., McTiernan C.F., Addya S., Surrey S., Kubota T., Fortina P., Higuchi Y., Diamond M.A., Wyre D.S., Feldman A.M.: Gene expression profiling during the transition to failure in TNF- α over-expressing mice demonstrates the development of autoimmune myocarditis. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2004; 36: 515-530
- [95] Teijeira-Fernandez E., Eiras S., Grigorian-Shamagian L., Salgado-Somoza A., Martinez-Comendador J.M., Gonzalez-Juanatey J.R.: Diabetic and nondiabetic patients express similar adipose tissue adiponectin and leptin levels. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2010; 34: 1200-1208
- [96] Teijeira-Fernandez E., Eiras S., Shamagian L.G., Somoza A.S., Delgado C., Gonzalez-Juanatey J.R.: Lower epicardial adipose tissue adiponectin in patients with metabolic syndrome. *Cytokine*, 2011; 54: 185-190
- [97] Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, 2004; 92: 347-355
- [98] Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A., Maeda K., Ohnishi M., Fukai D., Mabuchi N., Sawaki M., Kinoshita M.: Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998; 31: 391-398
- [99] Vallejo S., Romacho T., Angulo J., Villalobos L.A., Cercas E., Leivas A., Bermejo E., Carraro R., Sánchez-Ferrer C.F., Peiró C.: Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *PLoS One*, 2011; 6: e27299
- [100] Varma V., Yao-Borengasser A., Rasouli N., Bodles A.M., Phanavanh B., Lee M.J., Starks T., Kern L.M., Spencer H.J.3rd, McGehee R.E.Jr., Fried S.K., Kern P.A.: Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 666-672
- [101] Wang C.P., Hsu H.L., Hung W.C., Yu T.H., Chen Y.H., Chiu C.A., Lu L.F., Chung F.M., Shin S.J., Lee Y.J.: Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin. Endocrinol.*, 2009; 70: 876-882
- [102] Wang T.D., Lee W.J., Shih F.Y., Huang C.H., Chen W.J., Lee Y.T., Shih T.T., Chen M.F.: Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis*, 2010; 213: 279-287
- [103] Willens H.J., Byers P., Chirinos J.A., Labrador E., Hare J.M., de Marchena E.: Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99: 1242-1245
- [104] Wilson S.R., Lin F.Y., Min J.K.: Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2011; 13: 271-279
- [105] Yerramasu A., Dey D., Venuraju S., Anand D.V., Atwal S., Corder R., Berman D.S., Lahiri A.: Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2012; 220: 223-230
- [106] Yorgun H., Canpolat U., Hazirolan T., Ates A.H., Sunman H., Dural M., Sahiner L., Kaya E.B., Aytemir K., Tokgozoglu L., Kabakci G., Oto A.: Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 165: 308-313
- [107] Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X.: Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2011; 10: 2

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.