

Received: 2012.01.04
Accepted: 2012.04.05
Published: 2012.05.23

Leptyna jako hormon łączący otyłość z dysfunkcją mięśnia sercowego*

Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction

Joanna Karbowska, Zdzisław Kochan

Katedra Biochemii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Streszczenie

Otyłość jest uznawana za jeden z najważniejszych czynników ryzyka chorób serca. We krwi osób otyłych obserwuje się wysokie stężenie leptyny, hormonu wydzielanego głównie przez tkankę tłuszczową i biorącego udział w regulacji homeostazy energetycznej organizmu. Coraz więcej danych wskazuje, że leptyna może odgrywać rolę w rozwoju dysfunkcji serca. W badaniach prospektywnych przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów wykazano, że podwyższone stężenie leptyny w osoczu jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u pacjentów po transplantacji serca stężenie leptyny było, niezależnie od innych czynników, dodatnio skorelowane z częstością skurczów serca, a długotrwałe podawanie leptyny szczurom zwiększało u nich częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze krwi. Podwyższone stężenie leptyny występuje również w krążeniu pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego. Zaobserwowano ponadto dodatnią korelację między stężeniem leptyny we krwi a grubością ściany i masą lewej komory serca, co wskazuje na udział tego hormonu w procesie przerostu lewej komory. Leptyna działając bezpośrednio na ludzkie i szczurze kardiomyocyty wyizolowane z lewej komory serca wywołuje ich hipertrofię i hiperplazję, z towarzyszącą przebudową macierzy pozakomórkowej; wpływa także na przemiany substratów energetycznych w miokardium.

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań sugerują, że leptyna bezpośrednio lub za pośrednictwem układu współczulnego może niekorzystnie wpływać na budowę i metabolizm mięśnia sercowego, a przewlekła hiperleptynemia może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób serca. Pełne zdefiniowanie roli leptyny w fizjologii i patofizjologii mięśnia sercowego wymaga dalszych badań, jednak już dziś można stwierdzić, że obniżenie stężenia leptyny poprzez redukcję kaloryczną i zmniejszenie masy ciała może zapobiegać związanej z otyłością dysfunkcji serca.

Słowa kluczowe:

leptyna • częstość akcji serca • przebudowa mięśnia sercowego • hipertrofia • niewydolność serca • otyłość

Summary

Obesity is now recognised as one of the most important risk factors for heart disease. Obese individuals have high circulating levels of leptin, a hormone secreted by adipose tissue and involved in energy homeostasis. Growing evidence suggests that leptin may contribute to the development of cardiac dysfunction. In a large prospective study leptin has been shown to be an independent risk factor for coronary heart disease. An independent positive association has also

* Praca została wykonana w ramach projektu ST-41.

been found between plasma leptin levels and heart rate in hypertensive patients and heart transplant recipients. In animal studies chronic leptin infusion increased heart rate and blood pressure. It has also been demonstrated that circulating leptin levels are elevated in patients with heart failure. The level of plasma leptin was associated with increased myocardial wall thickness and correlated with left ventricular mass, suggesting a role for this hormone in mediating left ventricular hypertrophy in humans. Moreover, leptin directly induced hypertrophy and hyperplasia in human and rodent cardiomyocytes, accompanied by cardiac extracellular matrix remodelling. Leptin may also influence energy substrate utilisation in cardiac tissue.

These findings suggest that leptin acting directly or through the sympathetic nervous system may have adverse effects on cardiac structure and function, and that chronic hyperleptinaemia may greatly increase the risk of cardiac disorders. Additional studies are needed to define the role of leptin in cardiac physiology and pathophysiology, nevertheless the reduction in plasma leptin levels with caloric restriction and weight loss may prevent cardiac dysfunction in obese patients.

Key words: leptin • heart rate • cardiac remodelling • hypertrophy • heart failure • obesity

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=997817>

Word count: 2683

Tables: –

Figures: 2

References: 50

Adres autora: dr hab. n. med. Zdzisław Kochan, Katedra Biochemii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk; e-mail: kochanz@gumed.edu.pl

Wykaz skrótów: **ACC** – karboksylaza acetylo-CoA (acetyl-CoA carboxylase); **AMPK** – kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMP-activated protein kinase); **ANP** – przedsionkowy peptyd natriuretyczny (atrial natriuretic peptide); **ATP** – adenozyntrofosforan (adenosine triphosphate); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **cAMP** – cykliczny adenozymonofosforan (cyclic adenosine monophosphate); **CPT1** – palmitoilotransferaza karnitynowa 1 (carnitine palmitoyltransferase 1); **ERK** – kinaza regulowana przez sygnał zewnątrzkomórkowy (extracellular signal-regulated kinase); **FAT/CD36** – transporter kwasów tłuszczowych (fatty acid transporter); **FATP** – białko transportujące kwasy tłuszczowe (fatty acid transport protein); **GLUT4** – transporter glukozy 4 (glucose transporter type 4); **JAK** – kinaza Janusa (Janus kinase); **LEPR** – receptor leptyny (leptin receptor); **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny (mitogen-activated protein kinase); **MCD** – dekarboksylaza malonylo-CoA (malonyl-CoA decarboxylase); **MLC** – lekki łańcuch miozyny (myosin light chain); **MMP** – metaloproteinaza macierzy (matrix metalloproteinase); **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy (central nervous system); **PDH** – kompleks dehydrogenazy pirogronianowej (pyruvate dehydrogenase complex); **PI3K** – 3-kinaza fosfatydilinozytolowa (phosphatidylinositol 3-kinase); **PKB/Akt** – kinaza białkowa B/Akt (protein kinase B/Akt); **STAT** – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription); **TIMP** – tkankowy inhibitor metaloproteinaz (tissue inhibitor of metalloproteinases).

LEPTYNA – HORMON TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Otyłość jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób serca [2,20]. Wyniki wieloletnich badań pozwalają stwierdzić, że istotną rolę w rozwoju tych chorób u osób otyłych mogą odgrywać hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową. Jednym z najważniejszych hormonów wydzielanych przez tę tkankę jest odkryta w 1994 roku leptyna – kodowane przez gen *LEP* białko o masie około 16 kDa, powstające głównie w dojrzałych adipocytach [11,26]. Występująca w krążeniu leptyna pochodzi przede wszystkim z trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej [26]. Dla funkcjonowania mięśnia sercowego duże znaczenie może mieć także leptyna uwalniana przez nasierdziową tkankę tłuszczową

[15]. Poza tkanką tłuszczową hormon ten jest syntetyzowany w mniejszych ilościach w różnych narządach i tkankach, w tym w mięśniu sercowym [18,33].

Ekspresja genu kodującego leptynę oraz wydzielanie tego hormonu do krwi są stymulowane przez insulinę [31,35] i glukokortykosteroidy [41], natomiast ulegają obniżeniu pod wpływem glukagonu i amin katecholowych [41]. Biosynteza leptyny w tkance tłuszczowej zależy również od masy tej tkanki i wielkości jej komórek – adipocytów [50]. Wzrost wielkości adipocytów wiąże się ze zwiększoną ekspresją genu *LEP* – w komórkach tkanki tłuszczowej osób otyłych wykazano dwukrotnie większą ilość mRNA leptyny niż w komórkach tkanki tłuszczowej osób szczupłych



[23]. Podobną zależność obserwuje się w przypadku stężenia leptyny w osoczu, które u osób otyłych może osiągać ponad 30 ng/ml i jest kilkakrotnie wyższe niż u osób szczupłych, u których leptyna występuje w stężeniu 2–8 ng/ml [6,30]. Stężenie leptyny w krążeniu obniża się po głodzeniu i wzrasta po spożyciu pokarmu [19], ponadto jest dodatnio skorelowane ze wskaźnikiem masy ciała (BMI), masą tkanki tłuszczowej i stężeniem insuliny, zależy również od płci – u kobiet jest wyższe niż u mężczyzn [6,25].

Leptyna działa na komórki docelowe za pośrednictwem receptora kodowanego przez gen *LEPR* i występującego w postaci co najmniej pięciu izoform (*LEPRa-e*) [10]. Wśród nich jest receptor błonowy *LEPRb*, który ma najdłuższą, zbudowaną z 302 reszt aminokwasowych, domenę wewnątrzkomórkową zawierającą dwa miejsca wiązania kinazy Janusa (JAK) oraz jedno miejsce wiązania białek STAT [5]. Wiązanie leptyny ze znajdującym się na powierzchni komórek *LEPRb* prowadzi do aktywacji ścieżek sygnałowych wpływających na ekspresję wielu genów – głównie ścieżki z udziałem JAK/STAT oraz ścieżki sygnałowej kinazy białkowej aktywowanej przez mitogeny (MAPK) [5,12,49]. Pozostałe izoformy receptora leptyny (*LEPRa, c, d, e*) powstają w wyniku alternatywnego składowania transkrypty i modyfikacji potranslacyjnych powstającego łańcucha polipeptydowego [10]. *LEPRa, c i d* są określane jako krótkie izoformy receptora, ponieważ ich domeny wewnątrzkomórkowe są zbudowane z niewielu reszt aminokwasowych (od 32 do 40) i zawierają jedno miejsce wiązania kinazy JAK, są natomiast pozbawione miejsca wiązania białek STAT [5]. Aktywacja tych receptorów może uruchamiać ścieżki sygnałowe z udziałem MAPK [3,5]. Opisano także rozpuszczalną postać receptora leptyny (*LEPRE*), która składa się wyłącznie z domeny zewnątrzkomórkowej – wiążącej leptynę, nie ma natomiast domeny przezbłonowej i nie może w związku z tym przekazywać sygnału do wnętrza komórki [10]. *LEPRE* występuje w krążeniu, gdzie wiąże się z leptyną uniemożliwiając jej oddziaływanie z receptorem błonowym [48]. Leptyna może również wpływać na komórki różnych tkanek pośrednio – poprzez ośrodkowy układ nerwowy – pobudzając swoje receptory w neuronach jądra łukowego podwzgórza i zwiększając aktywność współczulnego układu nerwowego [8].

Ponieważ stężenie leptyny we krwi odzwierciedla ilość zasobów energetycznych zgromadzonych w postaci triacylogliceroli w tkance tłuszczowej, początkowo uważano leptynę jedynie za hormon sytości, przekazujący informację o zasobach tkanki tłuszczowej do ośrodkowego układu nerwowego w celu obniżenia apetytu i utrzymania równowagi energetycznej organizmu [11]. Jednak obecność receptorów leptyny w wielu tkankach wskazuje na znacznie szerszy zakres działania tego hormonu [3,10]. U szczurów podwyższenie stężenia leptyny do obserwowanego w otyłości wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi i zwiększenie częstości akcji serca, potwierdzając tym samym wpływ leptyny na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego [40].

WPLYW LEPTYNY NA PRACĘ SERCA

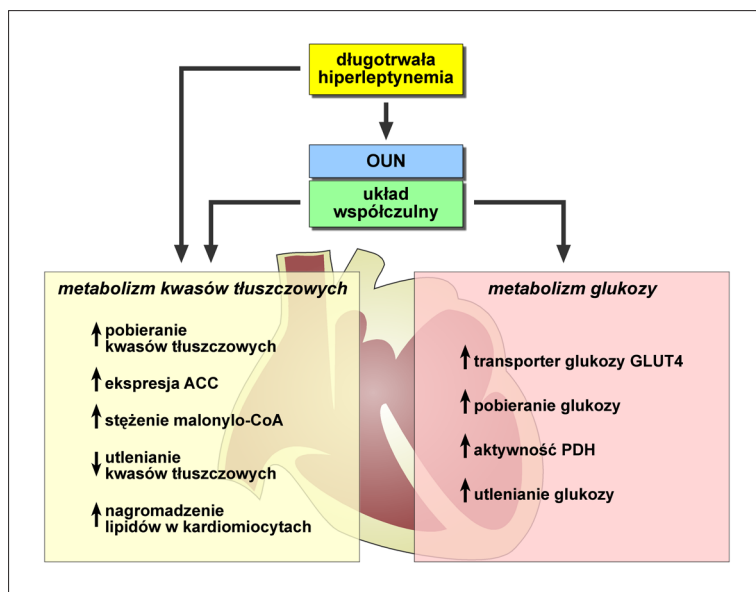
Długotrwała hiperleptynemii wiąże się z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego. W badaniach prospektywnych

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) przeprowadzonych na grupie liczącej 1160 pacjentów wykazano, że podwyższone stężenie leptyny w osoczu jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego [45]. Ponadto, jak wynika z niedawnych badań, hiperleptynemii jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym kolejnych incydentów sercowych – u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca stężenie leptyny było dodatnio skorelowane z prawdopodobieństwem wystąpienia następnego zawału mięśnia sercowego [42]. Podwyższone stężenie leptyny występuje również w surowicy chorych z przewlekłą niewydolnością serca [38]. W niewydolnym mięśniu sercowym obserwuje się między innymi zaburzone przekazywanie sygnału przez receptory β -adrenergiczne i zmniejszenie ilości cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) [22]. Może to być wynikiem działania leptyny, ponieważ w linii komórkowej kardiomiocytów długotrwałe działanie tego hormonu obniżało aktywność cykazy adenylationowej i ilość cAMP [14].

Leptyna może wpływać na funkcjonowanie mięśnia sercowego za pośrednictwem receptorów umiejscowionych w błonach komórkowych – obecność różnych izoform receptora leptyny (*LEPRa, b i c*) wykazano zarówno w mięśniu sercowym, jak i w izolowanych kardiomiocytach [1,3,30,33]. Stwierdzono również znaczny wzrost ekspresji błonowego receptora leptyny, *LEPRb*, w mięśniu sercowym myszy po przebytych zawałach [1]. Ekspresja genu *LEPR* zachodzi w ścianie lewej i prawej komory serca, przegrodzie oraz w przedsionkach, w których zaobserwowano najwyższy poziom mRNA receptora leptyny [33]. Wysoki poziom ekspresji receptora leptyny w przedsionkach sugeruje, że leptyna może mieć wpływ na częstość akcji serca. Potwierdzają to badania przeprowadzone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stężenie leptyny było dodatnio skorelowane z częstością skurczów serca; niezależnie od innych czynników, takich jak BMI, wiek, stężenie insuliny czy aktywność fizyczna [27]. Stężenie leptyny było ściśle związane z częstością akcji serca także u pacjentów po transplantacji mięśnia sercowego, u których serce było odnerwione [46]. Wskazuje to na bezpośrednie, zależne od receptora działanie leptyny na mięsień sercowy. Leptyna może również działać na mięsień sercowy pośrednio, poprzez pobudzenie współczulnego układu nerwowego [40]. Długotrwałe podawanie leptyny do komór ośrodkowego układu nerwowego lub wlewem do tętnicy szyjnej zwiększało w sposób zależny od dawki częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze krwi u szczurów, co wskazuje na pośrednie – zachodzące z udziałem włókien układu współczulnego – działanie tego hormonu na mięsień sercowy [7,40].

WPLYW LEPTYNY NA METABOLIZM ENERGETYCZNY MIĘŚNIA SERCOWEGO

Preferowanym substratem energetycznym w mięśniu sercowym są kwasy tłuszczowe, których utlenianie w mitochondriach przy odpowiedniej podaży tlenu pozwala na uzyskanie największej ilości energii w postaci adenozynotrifosforanu (ATP). Transport wolnych kwasów tłuszczowych do kardiomiocytów umożliwiają swoiste białka, występujące w błonie komórki – transporter kwasów tłuszczowych (FAT/CD36) i białko transportujące kwasy tłuszczowe (FATP). Natomiast utlenianie długołańcuchowych



Ryc. 1. Wpływ leptyny na metabolizm energetyczny mięśnia sercowego. W wyniku długotrwałego działania leptyny na mięsień sercowy – bezpośredniego, jak również z udziałem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – dochodzi do wzmożonego pobierania kwasów tłuszczowych przez kardiomiocyty, zwiększonej ekspresji genu kodującego karboksylazę acetylo-CoA (ACC) oraz do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia malonylo-CoA. Skutkiem tych zmian jest obniżenie utleniania kwasów tłuszczowych i nagromadzenie lipidów w miokardium. Ponadto leptyna pobudzając układ współczulny wywołuje zwiększenie ekspresji genu kodującego transporter glukozy 4 (GLUT4) w sercu, co wiąże się ze wzrostem pobierania glukozy. Długotrwałe podawanie leptyny do komór ośrodkowego układu nerwowego zwiększa również aktywność dehydrogenazy pirogronianowej (PDH) i nasila utlenianie glukozy w mięśniu sercowym

kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym jest regulowane na etapie ich transportu przez błonę mitochondrialną, w którym decydującą rolę odgrywa palmitoilotransferaza karnitynowa 1 (CPT1) [17]. Aktywność CPT1 w komórce jest kontrolowana przez endogenne inhibitor, malonylo-CoA, który powstaje w reakcji katalizowanej przez karboksylazę acetylo-CoA (ACC) i jest degradowany przez dekarboksylazę malonylo-CoA (MCD). W warunkach zwiększonego obciążenia mięśnia sercowego obserwuje się stymulację procesu utleniania kwasów tłuszczowych, czemu towarzyszy wzrost fosforylacji kinazy białkowej B/Akt (PKB/Akt) i obniżenie stężenia malonylo-CoA [17].

Wpływ leptyny na pobieranie i utlenianie długocząściowych kwasów tłuszczowych

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na linii komórkowej mysich kardiomiocytów wykazano, że pod wpływem leptyny dochodzi do zwiększenia ilości FAT/CD36 na powierzchni komórki, wzrostu ekspresji genu kodującego FATP1 oraz wzmożonego pobierania palmitynianu [28]. Początkowo, po godzinnej inkubacji kardiomiocytów z leptyną, zaobserwowano także zwiększone utlenianie kwasów tłuszczowych i przejściowe zmniejszenie wewnątrzkomórkowej zawartości lipidów. Jednak po 24-godzinnej inkubacji utlenianie kwasów tłuszczowych uległo obniżeniu, co spowodowało nagromadzenie lipidów w kardiomiocytach [28]. Sugeruje to, że wpływ leptyny na proces β -oksydacji kwasów tłuszczowych w komórkach mięśnia sercowego zależy od czasu działania tego hormonu. Ponadto krótko- i długotrwałe działanie leptyny aktywuje różne mechanizmy regulacyjne.

Krótkotrwałe działanie leptyny bezpośrednio na kardiomiocyty jest związane z aktywacją kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) i zwiększoną fosforylacją (inaktywacją) ACC [28], co może prowadzić do obniżenia stężenia malonylo-CoA i nasilenia procesu utleniania kwasów tłuszczowych w tych komórkach. W izolowanym pracującym sercu szczura leptyna podana w płynie perfuzyjnym stymulowała β -oksydację i obniżyła zawartość triacylogliceroli, czemu towarzyszyła wzmożona fosforylacja

kinazy p38 MAPK i białek STAT-3 [4,39]. Podobnie u myszy, którym przed pobraniem serca podano dootrzewnowo leptynę, doszło do zwiększonej fosforylacji białek STAT-3 i kinazy PKB/Akt oraz do wzrostu aktywności CPT1 w lewej komorze serca [13]. Wzrost aktywności CPT1 u badanych myszy wynikał prawdopodobnie z obniżenia wrażliwości tego enzymu na endogenne inhibitor – malonylo-CoA [13]. Krótkotrwałe hiperleptynemia może zatem stymulować utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym niezależnie od stężenia malonylo-CoA.

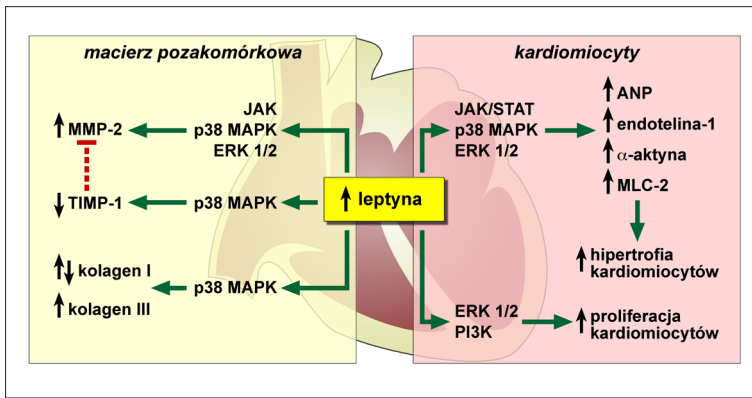
Długotrwałe działanie leptyny, bezpośrednie i pośrednie – z udziałem ośrodkowego układu nerwowego – prowadzi do zwiększonej ekspresji genu kodującego ACC w kardiomiocytach, bez zmian stopnia ufosforylowania AMPK i ACC oraz do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia malonylo-CoA [16,28]. Skutkiem tych zmian jest zmniejszone utlenianie kwasów tłuszczowych w miokardium. Wpływ leptyny jest najprawdopodobniej zależny od diety i dostępności kwasów tłuszczowych, gdyż dokomorowe podawanie leptyny zmniejszało ekspresję genu kodującego MCD, zwiększało stężenie malonylo-CoA i obniżało tempo utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym myszy karmionych dietą bogatą w tłuszcze, lecz nie u myszy karmionych dietą bogatą w węglowodany [16].

Wyniki tych badań wskazują, że krótkotrwałe wzrost stężenia leptyny zwiększa tempo utleniania kwasów tłuszczowych, natomiast długotrwałe hiperleptynemia obniża utlenianie kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach (ryc. 1), co w dłuższej perspektywie czasowej może prowadzić do lipotoksycznych uszkodzeń mięśnia sercowego.

Wpływ leptyny na metabolizm węglowodanów w mięśniu sercowym

W warunkach niedotlenienia głównym substratem energetycznym w mięśniu sercowym staje się glukoza, której przemiany prowadzące do uzyskania energii w postaci ATP wymagają mniejszej ilości tlenu niż przemiany kwasów tłuszczowych. W mysich kardiomiocytach oraz





Ryc. 2. Rola leptyny w przebudowie mięśnia sercowego. Leptyna wywołuje zmiany ekspresji genów kodujących białka macierzy pozakomórkowej – aktywując ścieżki sygnałowe z udziałem kinazy Janusa (JAK) oraz kinazy MAP (p38 i ERK1/2) zwiększa ekspresję genu i aktywność metaloproteinazy MMP-2 w kardiomiocytach i w pochodzących z serca fibroblastach, jednocześnie – działając przez p38 MAPK – obniża ekspresję genu kodującego tkankowy inhibitor metaloproteinaz, TIMP-1. Pod wpływem leptyny, po aktywacji ścieżki sygnałowej kinazy p38 MAPK, dochodzi także do zmian ekspresji genów kodujących główne typy kolagenu w mięśniu sercowym – kolagen I i III.

Ponadto leptyna uruchamiając ścieżkę sygnałową JAK/STAT oraz ścieżki z udziałem p38 MAPK i ERK1/2 zwiększa ekspresję genów kodujących przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP), endotelinę 1, α -aktynę i lekkie łańcuchy miozyny 2 (MLC-2) w kardiomiocytach. Wzmocniona synteza tych białek prowadzi do hipertrofii kardiomiocytów. Poprzez aktywację ścieżek sygnałowych ERK1/2 i 3-kinazy fosfatydylinozytolowej (PI3K) leptyna może również stymulować podziały komórkowe w obrębie mięśnia sercowego

w perfundowanym sercu szczura leptyna, niezależnie od czasu działania, nie zmieniała pobierania i utleniania glukozy [28,39]. Nie zmieniła się także poziom syntezy glikogenu ani stopień ufosforylowania syntazy glikogenu [28]. Natomiast w badaniach *in vivo* leptyna podana do brzuszno-przyśrodkowej części podwzgórza myszy wywołała zwiększenie ekspresji genu kodującego transporter glukozy 4 (GLUT4) w sercu, co było związane ze wzrostem pobierania glukozy [44]. Ponadto długotrwałe podawanie leptyny do komór ośrodkowego układu nerwowego wzmacniało utlenianie glukozy w mięśniu sercowym myszy karmionych dietą bogatą w węglowodany [16]. Towarzyszyła temu zwiększona fosforylacja kinaz JAK2 i PKB/Akt oraz podwyższona aktywność dehydrogenazy pirogronianowej (PDH), enzymu odpowiedzialnego za przemianę szkieletu węglowego glukozy w kierunku cyklu kwasu cytrynowego [16]. Opisanie badania sugerują, że leptyna może nasilać katabolizm glukozy w mięśniu sercowym nie bezpośrednio, lecz pobudzając układ współczulny za pośrednictwem ośrodkowego układu nerwowego (ryc. 1).

ROLA LEPTYNY W PRZEBUDOWIE MIĘŚNIA SERCOWEGO

Występowanie otyłości wiąże się z przebudową mięśnia sercowego, która przejawia się najczęściej w postaci przerostu lewej komory i może prowadzić do niewydolności serca [2,30]. Jedną z wielu zmian strukturalnych zachodzących podczas takiej przebudowy jest powiększenie rozmiarów (hipertrofia) komórek mięśniowych – kardiomiocytów. Obserwuje się również proliferację (hiperplazję) kardiomiocytów i fibroblastów oraz zmiany składu i budowy macierzy pozakomórkowej [2]. Wzrost stężenia leptyny, często obserwowany u osób otyłych, może wywoływać nasilenie procesów przebudowy mięśnia sercowego (ryc. 2).

Wpływ leptyny na kardiomiocyty

Stężenie leptyny w osoczu jest dodatnio skorelowane z masą lewej komory serca – u pacjentów z otyłością olbrzymią i prawidłowym ciśnieniem tętniczym zaobserwowano wysokie stężenie leptyny w osoczu oraz zwiększoną masę lewej komory [30]. W czasie obniżania masy ciała po operacji bariatrycznej spadek stężenia leptyny w osoczu tych pacjentów był, niezależnie od innych czynników, związany ze zmniejszeniem masy lewej komory serca [30]. Dodatnią korelację wykazano również między stężeniem leptyny we krwi pacjentów z nadciśnieniem tętniczym a grubością ściany lewej komory serca [29]. Wskazuje to, że leptyna jako niezależny czynnik może brać udział w procesie przerostu

lewej komory. Leptyna może wpływać na grubość ściany mięśnia sercowego poprzez aktywację układu współczulnego, a także za pośrednictwem swojego receptora w kardiomiocytach – stymulując podziały komórkowe w obrębie mięśnia sercowego. Z badań przeprowadzonych *in vitro* na ludzkich kardiomiocytach wyizolowanych z lewej komory serca wynika, że leptyna działając bezpośrednio wywołuje wzmocnioną syntezę białek w tych komórkach i w konsekwencji hipertrofię kardiomiocytów [24]. Podobny efekt uzyskano w komórkach pochodzących z serca szczura – po inkubacji w obecności leptyny zaobserwowano powiększenie kardiomiocytów [1,34,47]. Pod wpływem leptyny w kardiomiocytach dochodzi do wzrostu ekspresji genów kodujących przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP), endotelinę 1, α -aktynę i lekkie łańcuchy miozyny 2 (MLC-2), których indukcja wiąże się z przerostem mięśnia sercowego [1,24,34,47]. Opisanie wyżej działanie leptyny na kardiomiocyty jest związane z aktywacją ścieżek sygnałowych kinaz MAP (p38 i ERK1/2) oraz ścieżki JAK/STAT [1,24,34]. Leptyna wykazuje ponadto działanie mitogenne na ludzkie i mysie kardiomiocyty. Pod wpływem fizjologicznych stężeń leptyny (1–100 ng/ml) dochodzi do zwiększenia syntezy DNA w kardiomiocytach i wzmocnionej proliferacji tych komórek [43]. Leptyna stymuluje podziały kardiomiocytów aktywując ścieżki sygnałowe z udziałem ERK1/2 i 3-kinazy fosfatydylinozytolowej (PI3K) [43].

W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na myszach po przebytym zawale mięśnia sercowego, podwyższenie stężenia leptyny przez długotrwałą infuzję (4 tygodnie w dawce 0,32 μ g/g dziennie – przy tym stężeniu leptyny nie zaobserwowano zmian ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca) doprowadziło do zwiększenia ekspresji genu kodującego ANP w sercu oraz powiększenia wymiaru rozkurczowego lewej komory, obniżając jednocześnie stopień

upośledzenia jej funkcji skurczowej [1]. Z kolei zablokowanie działania leptyny zapobiegło pozawałowemu zwiększeniu ekspresji ANP i przerostowi lewej komory serca u szczurów, znacznie poprawiło też funkcję skurczową lewej komory [32]. Wskazuje to, że leptyna może nasilać ekscentryczny przerost lewej komory serca po zawale.

Wpływ leptyny na białka macierzy pozakomórkowej

Do charakterystycznych cech patologicznej przebudowy mięśnia sercowego należą zmiany strukturalne w obrębie tkanki włóknistej, które obejmują nadmierną biosyntezę lub degradację białek macierzy pozakomórkowej (głównie włókien kolagenu), wzrost zawartości tkanki włóknistej oraz zmianę proporcji kolagenu typu I i III [9]. Kolagen typu I dominuje w mięśniu sercowym człowieka (stanowi około 85% kolagenu w miokardium) i wykazuje bardzo dużą wytrzymałość na rozciąganie, natomiast kolagen typu III jest mniej sztywny i nadaje elastyczność miokardium [9]. Wzajemny stosunek ilościowy obu izoform kolagenu może wpływać na czynność rozkurczową mięśnia sercowego. Wiele chorób układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie i niewydolność serca, wiąże się ze zmianami ilości, typu, stabilności i organizacji włókien kolagenu [9].

Zakłócenie równowagi między biosyntezą i degradacją włókien kolagenu wynika ze zmienionej aktywności proteolitycznej metaloproteinaz macierzy (MMP) – najważniejszych enzymów katalizujących rozkład białkowych składników macierzy pozakomórkowej. Aktywność MMP wzrasta w niewydolności serca, co prowadzi do zwiększenia degradacji białek macierzy pozakomórkowej i niszczenia jej struktury oraz rozpoczyna stopniową dylatację lewej komory [9]. Aktywność metaloproteinaz macierzy jest regulowana przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMP), które wiążąc się z MMP w stosunku 1:1 tworzą kompleksy enzym-inhibitor i hamują aktywność enzymatyczną MMP. Ekspresja genów kodujących wszystkie postaci TIMP w miokardium (TIMP-1 do TIMP-4) podlega ścisłej regulacji. W niewydolnym mięśniu sercowym profil ekspresji TIMP ulega charakterystycznym zmianom – obserwuje się przede wszystkim znacznie obniżoną syntezę TIMP-1 i TIMP-3, czemu towarzyszy zwiększona aktywność proteolityczna MMP prowadząca do degradacji macierzy pozakomórkowej [21].

Leptyna uruchamiając ścieżki sygnałowe z udziałem JAK, ERK1/2 i p38 MAPK zwiększa ekspresję genu i aktywność MMP-2 w ludzkich kardiomiocytach wyizolowanych z lewej komory serca [24]. W mysich kardiomiocytach leptyna działając przez p38 MAPK stymuluje proteolityczną aktywność MMP-2, jednocześnie obniżając ekspresję genu

kodującego endogenny inhibitor metaloproteinaz, TIMP-1 [36]. Leptyna zwiększa proteolityczną aktywność MMP-2 również w fibroblastach pochodzących z serca szczura [37].

Ponadto leptyna wywołuje zmiany ekspresji genów kodujących białka macierzy pozakomórkowej, w tym główne typy kolagenu w mięśniu sercowym – kolagen I i III. W ludzkich kardiomiocytach z komory serca pod wpływem leptyny dochodzi do obniżenia ekspresji kolagenu typu I i wzrostu ekspresji kolagenu typu III [24]. Natomiast w mysich kardiomiocytach leptyna aktywując ścieżkę sygnałową kinazy p38 MAPK wywołuje zwiększoną syntezę kolagenu typu I i III oraz nagromadzenie włókien kolagenowych w środowisku pozakomórkowym [36]. Z kolei w fibroblastach wyizolowanych z serca szczura leptyna wywołuje znaczny wzrost zawartości kolagenu I [37]. Udział leptyny w przebudowie mięśnia sercowego po zawale został potwierdzony w badaniach *in vivo*. U szczurów, u których przerost mięśnia sercowego następuje po zawale spowodowanym podwiązaniem tętnicy wieńcowej, wyciszenie ścieżki sygnałowej leptyny zapobiegło zwiększeniu ekspresji białek związanych z przebudową serca – fibronektyn oraz kolagenu typu I i III [32].

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę wyniki dotychczasowych badań wydaje się, że leptyna obecna we krwi w stężeniu fizjologicznym pełni prawdopodobnie funkcję jednego z regulatorów działania układu sercowo-naczyniowego, natomiast w zbyt wysokim stężeniu może działać jako czynnik stymulujący procesy patologiczne w sercu. Wysokie stężenie leptyny może bezpośrednio lub pośrednio, z udziałem układu współczulnego, zwiększać częstość akcji serca oraz powodować zmianę preferowanych substratów energetycznych. Leptyna wpływając na aktywność CPT1 obniża tempo utleniania kwasów tłuszczowych, natomiast aktywując ścieżki sygnałowe z udziałem kinaz JAK2 i PKB/Akt nasila katabolizm glukozy w mięśniu sercowym. Ponadto uruchamiając ścieżki sygnałowe z udziałem JAK/STAT oraz ścieżki ERK1/2 i p38 MAPK hormon ten wywołuje hipertrofię kardiomiocytów, zmienia profil ekspresji genów kodujących różne typy kolagenu oraz zwiększa aktywność metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej. Wiąże się to z przebudową mięśnia sercowego, która przejawia się najczęściej w postaci przerostu lewej komory i może prowadzić do niewydolności serca.

Hiperleptynemia jest prawdopodobnie jedną z przyczyn zaburzeń budowy i czynności serca związanych z otyłością, zatem obniżenie stężenia leptyny we krwi w wyniku zmniejszenia masy ciała może mieć korzystny wpływ na funkcjonowanie mięśnia sercowego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abe Y., Ono K., Kawamura T., Wada H., Kita T., Shimatsu A., Hasegawa K.: Leptin induces elongation of cardiac myocyte and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2007; 292: H2387–H2396
- [2] Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G.: Cardiac remodeling in obesity. *Physiol. Rev.*, 2008; 88: 389–419
- [3] Akasaka Y., Tsunoda M., Ogata T., Ide T., Murakami K.: Direct evidence for leptin-induced lipid oxidation independent of long-form leptin receptor. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801: 1115–1122
- [4] Atkinson L.L., Fischer M.A., Lopaschuk G.D.: Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 29424–29430
- [5] Bjorbaek C., Uotani S., da Silva B., Flier J.S.: Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 32686–32695



- [6] Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L., Caro J.F.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 292–295
- [7] Correia M.L., Morgan D.A., Sivitz W.I., Mark A.L., Haynes W.G.: Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*, 2001; 37: 936–942
- [8] Elmquist J.K., Bjorbaek C., Ahima R.S., Flier J.S., Saper C.B.: Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J. Comp. Neurol.*, 1998; 395: 535–547
- [9] Fedak P.W., Verma S., Weisel R.D., Li R.K.: Cardiac remodeling and failure. From molecules to man (Part II). *Cardiovasc. Pathol.*, 2005; 14: 49–60
- [10] Fei H., Okano H.J., Li C., Lee G.H., Zhao C., Darnell R., Friedman J.M.: Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 7001–7005
- [11] Friedman J.M., Halaas J.L.: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998; 395: 763–770
- [12] Gogga P., Karbowska J., Meissner W., Kochan Z.: Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 255–262
- [13] Guzman-Ruiz R., Somoza B., Gil-Ortega M., Merino B., Cano V., Attane C., Castan-Laurell I., Valet P., Fernandez-Alfonso M.S., Ruiz-Gayo M.: Sensitivity of cardiac carnitine palmitoyltransferase to malonyl-CoA is regulated by leptin: similarities with a model of endogenous hyperleptinemia. *Endocrinology*, 2010; 151: 1010–1018
- [14] Illiano G., Naviglio S., Pagano M., Spina A., Chiosi E., Barbieri M., Paolisso G.: Leptin affects adenylate cyclase activity in H9c2 cardiac cell line: effects of short- and long-term exposure. *Am. J. Hypertens.*, 2002; 15: 638–643
- [15] Jaffer I., Riederer M., Shah P., Peters P., Quehenberger F., Wood A., Scharnagl H., Marz W., Kostner K.M., Kostner G.M.: Expression of fat mobilizing genes in human epicardial adipose tissue. *Atherosclerosis*, 2012; 220: 122–127
- [16] Keung W., Cadete V.J., Palaniyappan A., Jablonski A., Fischer M., Lopaschuk G.D.: Intracerebroventricular leptin administration differentially alters cardiac energy metabolism in mice fed a low-fat and high-fat diet. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2011; 57: 103–113
- [17] King K.L., Okere I.C., Sharma N., Dyck J.R., Reszko A.E., McElfresh T.A., Kerner J., Chandler M.P., Lopaschuk G.D., Stanley W.C.: Regulation of cardiac malonyl-CoA content and fatty acid oxidation during increased cardiac power. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005; 289: H1033–H1037
- [18] Kochan Z., Karbowska J.: Wydzielnicza funkcja tkanki tłuszczowej. *Postępy Biochem.*, 2004; 50: 256–271
- [19] Kochan Z., Karbowska J., Swierczynski J.: The effects of weight cycling on serum leptin levels and lipogenic enzyme activities in adipose tissue. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006; 57(Suppl.6): 115–127
- [20] Kopelman P.: Health risks associated with overweight and obesity. *Obes. Rev.*, 2007; 8(Suppl.1): 13–17
- [21] Li Y.Y., Feldman A.M., Sun Y., McTiernan C.F.: Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation*, 1998; 98: 1728–1734
- [22] Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T.: What is the role of β -adrenergic signaling in heart failure? *Circ. Res.*, 2003; 93: 896–906
- [23] Lonqvist F., Arner P., Nordfors L., Schalling M.: Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat. Med.*, 1995; 1: 950–953
- [24] Madani S., De Girolamo S., Munoz D.M., Li R.K., Sweeney G.: Direct effects of leptin on size and extracellular matrix components of human pediatric ventricular myocytes. *Cardiovasc. Res.*, 2006; 69: 716–725
- [25] Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., Friedman J.M.: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.*, 1995; 1: 1155–1161
- [26] Masuzaki H., Ogawa Y., Isse N., Satoh N., Okazaki T., Shigemoto M., Mori K., Tamura N., Hosoda K., Yoshimasa Y., Jingami H., Kawada T., Nakao K.: Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes*, 1995; 44: 855–858
- [27] Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L., Kato M., Accurso V., Palatini P.: An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.*, 1999; 17: 245–249
- [28] Palanivel R., Eguchi M., Shuralyova I., Coe I., Sweeney G.: Distinct effects of short- and long-term leptin treatment on glucose and fatty acid uptake and metabolism in HL-1 cardiomyocytes. *Metabolism*, 2006; 55: 1067–1075
- [29] Paolisso G., Tagliamonte M.R., Galderisi M., Zito G.A., Petrocelli A., Carella C., de Divitiis O., Varricchio M.: Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension*, 1999; 34: 1047–1052
- [30] Perego L., Pizzocri P., Corradi D., Maisano F., Paganelli M., Fiorina P., Barbieri M., Morabito A., Paolisso G., Folli F., Pontiroli A.E.: Circulating leptin correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4087–4093
- [31] Pratley R.E., Ren K., Milner M.R., Sell S.M.: Insulin increases leptin mRNA expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in humans. *Mol. Genet. Metab.*, 2000; 70: 19–26
- [32] Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A., Huang C., Gross G.J., Karmazyn M.: A neutralizing leptin receptor antibody mitigates hypertrophy and hemodynamic dysfunction in the postinfarcted rat heart. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2008; 295: H441–H446
- [33] Purdham D.M., Zou M.X., Rajapurohitam V., Karmazyn M.: Rat heart is a site of leptin production and action. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2004; 287: H2877–H2884
- [34] Rajapurohitam V., Gan X.T., Kirshenbaum L.A., Karmazyn M.: The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ. Res.*, 2003; 93: 277–279
- [35] Saladin R., De Vos P., Guerre-Millo M., Leturque A., Girard J., Staels B., Auwerx J.: Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, 1995; 377: 527–529
- [36] Schram K., De Girolamo S., Madani S., Munoz D., Thong F., Sweeney G.: Leptin regulates MMP-2, TIMP-1 and collagen synthesis via p38 MAPK in HL-1 murine cardiomyocytes. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2010; 15: 551–563
- [37] Schram K., Wong M.M., Palanivel R., No E.K., Dixon I.M., Sweeney G.: Increased expression and cell surface localization of MT1-MMP plays a role in stimulation of MMP-2 activity by leptin in neonatal rat cardiac myofibroblasts. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2008; 44: 874–881
- [38] Schulze P.C., Kratzsch J., Linke A., Schoene N., Adams V., Gielen S., Erbs S., Moebius-Winkler S., Schuler G.: Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2003; 5: 33–40
- [39] Sharma V., Mustafa S., Patel N., Wambolt R., Allard M.F., McNeill J.H.: Stimulation of cardiac fatty acid oxidation by leptin is mediated by a nitric oxide-p38 MAPK-dependent mechanism. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009; 617: 113–117
- [40] Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E.: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 1998; 31: 409–414
- [41] Sliker L.J., Sloop K.W., Surface P.L., Kriauciunas A., LaQuier F., Manetta J., Bue-Valleskey J., Stephens T.W.: Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 5301–5304
- [42] Soderberg S., Colquhoun D., Keech A., Yallop J., Barnes E.H., Pollicino C., Simes J., Tonkin A.M., Nestel P.: LIPID Study Investigators: Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study. *Int. J. Obes.*, 2009; 33: 123–130
- [43] Tajmir P., Ceddia R.B., Li R.K., Coe I.R., Sweeney G.: Leptin increases cardiomyocyte hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signaling pathways. *Endocrinology*, 2004; 145: 1550–1555
- [44] Toda C., Shiuchi T., Lee S., Yamato-Esaki M., Fujino Y., Suzuki A., Okamoto S., Minokoshi Y.: Distinct effects of leptin and a melanocortin receptor agonist injected into medial hypothalamic nuclei on glucose uptake in peripheral tissues. *Diabetes*, 2009; 58: 2757–2765
- [45] Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., Gaw A., Sattar N.: Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*, 2001; 104: 3052–3056
- [46] Winnicki M., Phillips B.G., Accurso V., Van De Borne P., Shamsuzzaman A., Patil K., Narkiewicz K., Somers V.K.: Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipients. *Circulation*, 2001; 104: 384–386
- [47] Xu F.P., Chen M.S., Wang Y.Z., Yi Q., Lin S.B., Chen A.F., Luo J.D.: Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*, 2004; 110: 1269–1275

[48] Yang G., Ge H., Boucher A., Yu X., Li C.: Modulation of direct leptin signaling by soluble leptin receptor. *Mol. Endocrinol.*, 2004; 18: 1354–1362

[49] Zabeau L., Defeau D., Van Der Heyden J., Iserentant H., Vandekerckhove J., Tavernier J.: Functional analysis of leptin receptor activation using a Janus kinase/signal transducer and activator of transcription complementation assay. *Mol. Endocrinol.*, 2004; 18: 150–161

[50] Zhang Y., Guo K.Y., Diaz P.A., Heo M., Leibel R.L.: Determinants of leptin gene expression in fat depots of lean mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 282: R226–R234

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

