

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Tkanka tłuszczowa – udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego i chorób nerek

Adipose tissue – the role in the pathogenesis of arterial hypertension and kidney diseases

MARCIN ADAMCZAK^{B, D, E}, MAGDALENA BARTMAŃSKA^{B, F}, ANDRZEJ WIĘCEK^{B, D}Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w KatowicachA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

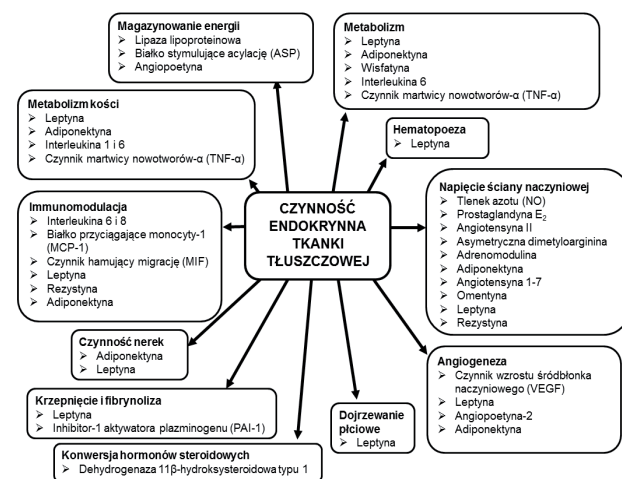
Streszczenie Tkanka tłuszczowa, jako istotny narząd wydzielania wewnętrznego, jest źródłem wielu substancji zwanych adipokinami. Badania ostatniej dekady wykazały, iż niektóre adipokiny uczestniczą w patogenezie nadciśnienia tętniczego bądź też przewlekłej choroby nerek (PChN). Małe stężenie adiponektyny w osoczu przez aktywację współczulnego układu nerwowego oraz hamowanie wytwarzania tlenu azotu zwiększa ciśnienie tętnicze. Hipoadiponektynemia nasilając stan zapalny i stres oksydacyjny uczestniczy także w patogenezie PChN. Z kolei wysokie stężenie leptyny w osoczu również zwiększa aktywność współczulnego układu nerwowego i wywiera efekt hipertensyjny. Hiperleptynemia występująca u osób otyłych może powodować białkomocz i uczestniczyć w patogenezie PChN.

Słowa kluczowe: adiponektyna, leptyna, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, tkanka tłuszczowa.

Summary Adipose tissue as a large endocrine organ, is a source of many substances named adipokines. A number of studies have shown that some of these adipokines contribute to the pathogenesis of hypertension and chronic kidney disease (CKD). Low plasma adiponectin concentration through the activation of sympathetic nervous system and inhibition of the nitric oxide production increases blood pressure. Hypoadiponectinemia increases proinflammatory processes and oxidative stress and is involved in the pathogenesis of CKD. Increased plasma leptin concentration increases sympathetic nervous system activity exerting a hypertensinogenic effect. Increased plasma leptin concentration may also participate in the pathogenesis of proteinuria and CKD.

Key words: adiponectin, leptin, hypertension, chronic kidney disease, adipose tissue.

Udział tkanki tłuszczowej w patomechanizmie chorób nerek i nadciśnienia tętniczego jest już od wielu lat przedmiotem zainteresowania licznych badaczy. Tkanka tłuszczowa jest bowiem rezerwuarem energii, jak i aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego, syntetyzującym wiele substancji nazywanych adipokinami [1, 2]. Adipokiny uczestniczą w licznych procesach fizjologicznych (ryc. 1). Ze względu na ograniczenia objętości niniejszej pracy, przedstawiony zostanie jedynie udział dwóch wybranych adipokin, tj.: adiponektyny i leptyny w patogenezie nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek (PChN).



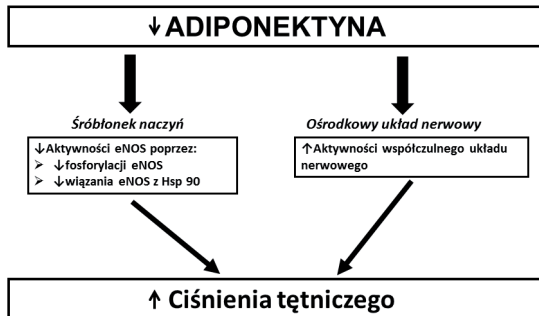
Rycina 1. Znaczenie tkanki tłuszczowej w fizjologii i patofizjologii

Adiponektyna jest hormonem wydzielanym prawie wyłącznie przez adipocyty [2]. Adiponektynie przypisuje się wiele korzystnych właściwości, m.in. działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne oraz przeciw cukrzycowe [3]. Stężenie adiponektyny w osoczu zależy głównie od masy tkanki tłuszczowej i czynności wydaliniczej nerek. Adiponektynemia jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn oraz u osób z prawidłową masą ciała, w porównaniu z otyłymi. Na uwagę zasługuje obniżone stężenie adiponektyny w osoczu chorych z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca oraz cukrzycą typu 2 [3, 4]. W dużym, prospektywnym badaniu klinicznym obejmującym 577 osób wykazano, że hipoadiponektynemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego [5].

W badaniach doświadczalnych na szczurach stwierdzono, że adiponektyna hamuje aktywność współczulnego układu nerwowego, co w efekcie obniża ciśnienie tętnicze [6]. Wpływ adiponektyny na współczulny układ nerwowy obserwowano również u ludzi. Małe stężenie tego hormonu w osoczu chorych na cukrzycę typu 2 związane jest ze zwiększoną aktywnością współczulnego układu nerwowego, ocenianą przez analizę zmienności rytmu zatokowego [2]. Adiponektyna pobudza również wydzielanie tlenu azotu (NO) przez śródbłonek naczyń, co potwierdzono w badaniach na hodowlach komórkowych. Badania przeprowadzone na myszach pozbawionych genu dla adiponektyny wykazały upośledzoną syntezę NO oraz upośledzoną odpowiedź śródbłonnka na naczyniorozkurczowe działanie acetylocholin (ryc. 2) [7].

U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono zależność między obniżonym stężeniem adiponektyny

w osoczu a zmianami narządowymi spowodowanymi nadciśnieniem tętniczym, tj.: przerostem lewej komory mięśnia sercowego, nadmierną sztywnością tętnic, zwiększeniem grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej oraz zaawansowaniem zmian w naczyniach siatkówki na dnie oka [2].



Rycina 2. Udział hipoadiponektynemii w patogenezie nadciśnienia tętniczego

U hemodializowanych chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) stężenie adiponektyny w osoczu jest wyższe niż u osób zdrowych [8, 9]. Zwiększone stężenie adiponektyny w osoczu u pacjentów z PChN jest spowodowane przede wszystkim upośledzeniem biodegradacji i eliminacji tego hormonu przez nerki, a nie zwiększonym wytwarzaniem przez tkankę tłuszczową. U chorych z PChN obserwuje się bowiem zmniejszoną ekspresję genu adiponektyny i mniejszą syntezę tego hormonu przez adipocyty. Możliwymi przyczynami obniżonej ekspresji genu adiponektyny u tych chorych są: nasilony proces zapalny, zwiększony stres oksydacyjny oraz wzmożona aktywacja współczulnego układu nerwowego [10]. Udział adiponektyny w patogenezie PChN jest nadal niedostatecznie poznany, o czym świadczą niespójne wyniki badań klinicznych. Zoccali i wsp. w grupie 227 hemodializowanych chorych stwierdzili, że hipoadiponektynemia jest czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [9]. Także Becker i wsp. wykazali, że pacjenci z PChN i powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego charakteryzują się około 50% niższym stężeniem adiponektyny w osoczu niż chorzy bez takich powikłań [11]. Ignacy i wsp. wykazali u chorych hemodializowanych ujemną korelację między stężeniem białka C-reaktywnego a adiponektynią u tych badanych. Stwierdzono także, że niższy poziom adiponektyny w osoczu wiązał się z gorszym rokowaniem w tej grupie chorych [8]. Menon i wsp. sugerują z kolei, że to właśnie wysokie, a nie obniżone stężenie adiponektyny w osoczu u chorych z PChN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań chorób układu krążenia [12]. Również Drechsler i wsp. w badaniu 4D u chorych hemodializowanych z cukrzycą typu 2 wykazali istotny związek między ryzykiem sercowo-naczyniowym a wysokim poziomem adiponektyny w osoczu [13].

Te rozbieżności mogą tłumaczyć wyniki uzyskane przez Tsigalou i wsp. Autorzy ci wykazali, że w grupie chorych hemodializowanych z BMI powyżej 24 kg/m² wysokie stężenie adiponektyny w osoczu było związane z lepszym rokowaniem. Natomiast u chorych z obniżonym BMI adiponektynemia nie wykazywała zależności ze śmiertelnością w tej grupie. Uzyskane wyniki jednoznacznie sugerują, że występowanie niedożywienia zmienia zależność między adiponektynią a rokowaniem tych chorych [14]. Badania te wymagają niewątpliwie kontynuacji, w celu lepszego poznania zależności między adiponektynią a stanem odżywiania i śmiertelnością u chorych z PChN.

Badania na zwierzętach wykazały, że leptyna jest hormonem będącym jednym z podstawowych ogniw sprzężenia zwrotnego między zasobami tkanki tłuszczowej ustroju a ośrodkiem sytości i łaknienia zlokalizowanym w podwzgórze [15]. Leptyna, poza oddziaływaniem na receptory Ob-Rb zlokalizowane w jądrach podwzgórze, zwiększa natriurezę, proliferację mięśni gładkich ściany naczyniowej, syntezę NO przez komórki śródbłonna, wytwarzanie wolnych rodników tlenowych oraz nasila stan zapalny [1, 16]. U ludzi stężenie leptyny w osoczu zależy głównie od masy tkanki tłuszczowej, czynności wydalniczej nerek i płci. Wyższą leptynemii stwierdza się u osób otyłych, u kobiet i u osób z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek [15].

Badania doświadczalne na zwierzętach wykazały, że leptyna nasila aktywność nerkowych, nadnerczowych i lędźwiowych włókien współczulnego układu nerwowego, powodując wzrost ciśnienia tętniczego krwi [17]. Hipertensyjne właściwości leptyny wykazano w badaniu z zastosowaniem transgenicznych myszy. U otyłych myszy z nadmierną ekspresją genu leptyny, charakteryzujących się hiperleptynemią, stwierdzono nadciśnienie tętnicze [18].

U osób z uwarunkowanym genetycznie niedoborem leptyny obserwujemy wybitnie zwiększone łaknienie oraz wybitnie nasiloną otyłość. Mimo otyłości chorzy ci charakteryzują się niskim ciśnieniem tętniczym oraz małą aktywnością współczulnego układu nerwowego [19]. W badaniach epidemiologicznych wykonanych w USA wykazano niezależny od płci i BMI związek podwyższonym stężeniem leptyny w osoczu a występowaniem nadciśnienia tętniczego. Również osoby z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego charakteryzowała wyższa leptynemia [20]. Stwierdzono ponadto, że wysokie stężenie leptyny w osoczu wiąże się z przerostem lewej komory mięśnia sercowego, nadmierną sztywnością naczyń tętniczych i zaburzeniem czynności śródbłonna (upośledzonym wydzieleniem NO) [21].

Leptyna może uczestniczyć nie tylko w patogenezie, ale również w progresji PChN [1]. W doświadczeniach na zwierzętach transgenicznych stwierdzono, że myszy z nadmierną ekspresją genu leptyny charakteryzują się bardziej zaawansowanym przebiegiem choroby nerek w porównaniu z myszami z niedoborem leptyny. Ponadto, w badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że nasila również procesy zwłóknienia w nerkach. Leptyna powoduje bowiem zwiększenie wytwarzania transformującego czynnika wzrostu – β (TGF- β) oraz kolagenu IV [22], co predysponuje do szybszego postępu zmian patologicznych w kłębuszkach nerkowych i tkance śródmiąższowej nerek.

W wielu badaniach klinicznych wykazano dodatnią zależność między stężeniem leptyny w osoczu a zawartością tłuszczu w organizmie. U osób otyłych nadmiar leptyny nie hamuje jednak łaknienia. Dlatego też u osób otyłych pomimo wyższej leptynemii nie obserwuje się spadku apetytu. Fakt ten tłumaczony jest występowaniem zjawiska tzw. leptynoporności [23, 24]. Krążąca w nadmiarze leptyna wpływa niekorzystnie na strukturę nerek, wątroby, mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych [25, 26]. Biorąc pod uwagę wyniki badań wskazujące na prozwłóknieniowe właściwości leptyny, można przypuszczać, że jej wysokie stężenie w osoczu u otyłych bierze udział w patogenezie rozwoju białkomoczu i stwardnienia kłębuszków nerkowych w tej grupie chorych.

Podsumowując, dotychczasowe wyniki badań zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych jednoznacznie sugerują, że hormony tkanki tłuszczowej: adiponektyna i leptyna oraz wiele innych nie omówionych w tym krótkim artykule, mogą uczestniczyć w patogenezie nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek.

Piśmiennictwo

1. Adamczak M, Więcek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013; 33(1): 2–13.
2. Adamczak M, Słabiak-Błaż N, Więcek A. Hipoadiponektynemia – znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśn Tętn* 2010; 1: 83–92.
3. Kadowski T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439–451.
4. Adamczak M, Chudek J, Więcek A. Adiponectin in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2009; 22: 391–395.
5. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49(6): 1455–1461.
6. Tanida M, Shen J, Horii Y, et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007; 232(3): 390–397.
7. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42(3): 231–234.
8. Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, et al. Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease—a follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2005; 101(1): c18–c24.
9. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134–141.
10. Adamczak M, Szotowska M, Chudek J, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 2186–2189.
11. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1091–1098.
12. Menon V, Li L, Wang X, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2599–2606.
13. Drechsler C, Krane V, Winkler K, et al. Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76(5): 567–575.
14. Tsigalou C, Chalikias G, Kantartzis K, et al. Differential effect of baseline adiponectin on all-cause mortality in hemodialysis patients depending on initial body mass index. Long-term follow-up data of 4.5 years. *J Ren Nutr* 2013; 23(1): 45–56.
15. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351(9104): 737–742.
16. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704): 763–770.
17. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46(12): 2040–2043.
18. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105(9): 1243–1252.
19. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10): 3686–3695.
20. Kramer CK, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Does leptin predict incident hypertension in older adults? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(2): 201–205.
21. Maenhaut N, Van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Med* 2011; 9: 25.
22. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860–872.
23. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1(12): 1311–1314.
24. Tesauro M, Mascali A, Franzese O, et al. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 943605.
25. Wolf G, Chen S, Han D, Ziyadeh F. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): 1–11.
26. Martin S, Qasim A, Reilly M. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(15): 1201–1210.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii ŚUM

ul. Francuska 20–24

40-027 Katowice

Tel.: 32 255-26-95

E-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2013 r.

Po recenzji: 10.03.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 25.03.2013 r.