

Кардиопротективна активност на адипонектин

Д-р Борислав Георгиев, д-р Иван Иванов, доц. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

Адипонектин е хормон с мастна природа, чийто метаболизъм е потиснат при пациенти с усложнения, свързани със затлъстяването. Няколко експериментални проучвания доказаха, че адипонектин има анти-диабетна и анти-инфламаторна активност и повлиява благоприятно развитието на инсулиновата резистентност и атеросклерозата. Последните резултати потвърдиха, че адипонектин модулира директно сигналните пътища в сърцето и има протективна роля по отношение на свързаните със затлъстяването сърдечни заболявания.

Затлъстяването се смята за основна причина за развитие на захарен диабет тип 2, хипертония и сърдечни заболявания в западните общества. Наличните данни потвърждават, че мастната тъкан секретира множество биоактивни молекули, които се означават като адипокини. Към адипокините се отнасят лептин, тумор-некротичен фактор α (TNF α), инхибитор на плазминогеновия активатор тип 1, интерлевкин 1 β (IL-1 β), интерлевкин 6 (IL-6), интерлевкин 10 (IL-10), ретинол-свързващия протеин 4 и адипонектин.¹⁻³ По-голямата част от тези адипокини водят до прогресия на свързаните със затлъстяването метаболитни и сърдечно-съдови заболявания. Изключение е адипонектин, който има протективна активност при много от тези заболявания.

Адипонектин, наричан също ACRP30, AdipoQ и желатин-свързващ протеин 28⁴⁻⁶, е произхождащ от мастната тъкан плазмен протеин. Адипонектин съдържа подобен на колагена домейн в областта на N-края и глобуларен домейн в областта на C-края на молекулата си, който има секвенция, хомоложна на тази на колагени тип VIII и X и фактора на комплемента C1q. Адипонектин се открива в плазмата в концентрация 3-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ и определя 0.01% от общата протеинна фракция в плазмата.^{1, 7} Адипонектин се намира в плазмата на човек и мишка под формата на три основни олигомерни изоформи: тримерна, хексамерна и високо-молекулярна форма. Адипонектин се катаболизира чрез протеолиза и фрагментите му, включващи глобуларния му домейн, също

се установяват в плазмата.⁸ Транскрипцията на адипонектин се осъществява изключително в адипозната тъкан.^{5, 6} Парадоксален е фактът, че нивото на адипонектин е понижено при пациенти със затлъстяване. В клинични проучвания е установено, че хипоадипонектинемията е асоциирана с повишен риск за развитие на диабет тип 2, коронарна болест на сърцето и хипертония. Експериментални проучвания свидетелстват, че адипонектин може да осигури протекция спрямо свързаните със затлъстяването сърдечно-съдови заболявания и инсулиновата резистентност.

Клинични данни

Плазмената концентрация на общата фракция адипонектин е определяна при множество усложнения на затлъстяването. Плазменото ниво на адипонектин е сигнификантно понижено при пациенти със затлъстяване в сравнение с индивиди с нормално телесно тегло.^{7, 9} Концентрацията на адипонектин в плазмата е в негативна корелация с индекса на телесната маса (ИТМ) при мъже и жени.^{7, 9} Плазмената концентрация на адипонектин е по-ниска при пациенти с диабет тип 2, отколкото при мъже и жени на същата възраст и с подобна стойност на ИТМ без диабет.¹⁰ Няколко проучвания потвърдиха ролята на адипонектин като предиктор за развитието на инсулинова резистентност и диабет тип 2.¹¹⁻¹⁵ Хипоадипонектинемията е асоциирана и с конвенционалните рискови фактори за развитие на коронарна болест на сърцето, вкл. дислипидемия и хипертония. Така например плазменото ниво на адипонектин е в обратнопропорционална зависимост с нивото на артериалното налягане и нивото на триглицеридите и в правопрпорционална зависимост с концентрацията на HDL-холестерола.^{1, 16, 17} Освен това е наблюдавана и обратнопропорционална корелация между плазмените нива на адипонектин и C-реактивния протеин.^{1, 16, 17}

Плазмената концентрация на адипонектин е по-ниска при пациенти с клинична изява на коронарна болест на сърцето спрямо контролни индивиди с ажустирани възраст и ИТМ.^{18, 19} Хипоадипо-

нектинемията е асоциирана и с острия коронарен синдром.²⁰ След настъпване на остър миокарден инфаркт нивото на адипонектин рязко се понижава.²¹ Взаимодействието между концентрацията на адипонектин в плазмата и изхода от сърдечно-съдовите инциденти бе оценено в няколко проспективни проучвания. Бе установено, че високото плазмено ниво на адипонектин е свързано с понижение на риска за миокарден инфаркт при здрави мъже, коронарна артериална болест при мъже с диабет и сърдечно-съдов инцидент при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.²²⁻²⁴ Обратно, не е установена корелация между плазменото ниво на адипонектин и риска от коронарна болест при жени в Америка и Великобритания.^{25, 26} Наскоро проведено голямо проспективно проучване и мета-анализ показаха, че асоциацията между нивото на адипонектин и риска от коронарна артериална болест е дискутабилна и е необходимо провеждането на допълнителни популационни проучвания за потвърждаването ѝ.

В нови проспективни проучвания също бе изследвана зависимостта между нивото на циркулиращия адипонектин и риска от хронична систолна сърдечна недостатъчност. Две проспективни проучвания доказаха, че повишението на нивото на адипонектин в плазмата е в обратнопропорционална зависимост със смъртността при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност,^{27, 28} тъй като понижението на ИТМ, и следователно повишението на нивото на адипонектин, е прогностичен фактор за риска от настъпване на смърт след развитието на хронична сърдечна недостатъчност.²⁷ По същия начин ниското ниво на артериалното налягане и ниската концентрация на серумния холестерол са асоциирани с лоша прогноза за пациентите с тежка сърдечна недостатъчност, тъй като са белези на системна декомпенсация.²⁹ Обратно, друго проспективно проучване доказа, че плазменото ниво на адипонектин не е предиктор за сърдечна недостатъчност в популация пациенти без изявена сърдечна недостатъчност в началото на проучването.³⁰ Поради тези противоречиви данни е необходимо провеждането на допълнителни механизтични проучвания, които да изяснят в експериментални модели зависимостта между нивото на адипонектин и сърдечното ремоделиране при хронична систолна сърдечна недостатъчност.

Експериментални данни

Натрупващите се данни от експериментални проучвания говорят в полза на тезата, че адипонектин има благоприятно въздействие върху сърдечно-съдовата система при патологични условия.

Миокардна хипертрофия

Миокардната хипертрофия е в силна зависимост с усложненията, свързани със затлъс-

тяването, включително диабет и инсулинова резистентност.^{31, 32} Нови експериментални проучвания потвърдиха, че адипонектин има директно въздействие върху миокардната тъкан и подтиска патологичните процеси на сърдечно ремоделиране. При линия мишки с дефицит на адипонектин (adiponectin-deficient knock-out mice, APN-KO) се наблюдава изразена концентрична левокамерна хипертрофия, настъпваща в резултат от повишеното налягане в стеснената аорта, в сравнение с мишки от дивия тип; мишките APN-KO не се характеризират с фенотип на абнормна сърдечна морфология в изходно състояние, преди стресовото условие.^{33, 34} Сърдечната хипертрофия при мишките APN-KO е съпроводена от висока смъртност след повишение на налягането. Медираната от агеновирус свръхекспресия на адипонектин атенюира индуцираната от свръхнатоварването хипертрофия при мишките APN-KO, мишките от дивия тип и мишките db/db.³³ При мишките APN-KO също се наблюдава изразена левокамерна хипертрофия, предизвикана от инфузия на ангиотензин II, която се атенюира при добавка на адипонектин. Оказва се, че адипонектин действа като ендогенен регулатор на патологичното ремоделиране на сърцето.

Голям брой проведени *in vitro* експерименти подкрепят хипотезата, че адипонектин има протективен ефект по отношение на развитието на сърдечна хипертрофия чрез модуляция на сигналните пътища в сърцето. Адипонектин подтиска киназната активация (по пътя на α -адренергичната рецепция или еногтелин-1-стимулирания екстрацелуларен сигнален път) и хипертрофията на култура от кардиомиоцити.^{33, 35} Адипонектин стимулира фосфорилирането на АМФ-активиращата се протеин-киназа (АМПК) в сърдечните миоцити.^{33, 35} Инхибиторните ефекти на адипонектин се блокират чрез трунсдукция с доминант-негативна мутация на АМПК, което доказва, че адипонектин подтиска стимулирания от агонистите хипертрофичен отговор чрез способността си да активира сигналния път на АМПК.^{33, 35} Активацията на АМПК повлиява сърдечния метаболизъм чрез стимулиране на процесите на усвояване на глюкозата и мастните киселини от кардиомиоцитите.³⁶ АМПК директно редуцира хипертрофичните реакции, инхибирайки фосфорилирането на p70S6-киназата и активирайки фосфорилирането на еукариотичния фактор на елонгацията 2 в кардиомиоцитите.³⁷ По такъв начин сигналният път на АМПК под въздействие на адипонектин би могъл да контролира процесите на патологична хипертрофия на сърцето.

Нарушение на реперфузията след остра миокардна исхемия

Адипонектин играе важна протективна роля в развитието на остро настъпващо състояние на исхемия в сърцето. Бе доказано, че реперфузията след исхемия води до по-голямо увеличение на размера на инфаркта при мишки APN-KO в сравнение с мишки от дивия тип.³⁸ При мишки APN-KO се наблюдава засилена клетъчна апоптоза и продукция на TNF α в сърдечната тъкан при тези условия. Системното приложение на адипонектин, чиято експресия се модулира чрез аеновирус, води до намаляване на размера на инфаркта, процесите на апоптоза на кардиомиоцитите и продукцията на TNF α след остро исхемично събитие и при мишките APN-KO, и при мишките от дивия тип. В същото проучване³⁸ бе демонстрирано, че еднократното приложение на рекомбинантен адипонектин при мишки от дивия тип води до редуция на големината на инфаркта и подобрене на сърдечната функция след реперфузия на исхемичното място. Подобни ефекти на адипонектин върху нарушените процеси на реперфузия са наблюдавани след инжекционно приложение на адипонектин 15 минути след извършване на реперфузия. Следователно добавката на адипонектин може да бъде от практически интерес в терапията на остро исхемично увреждане на миокарда.

Адипонектин инхибира процесите на апоптоза в култури от кардиомиоцити и фибробласти в условия на хипоксия и реоксигенация.³⁸ Инхибиторните факти на адипонектин върху апоптоза са обратими чрез трансдукцията с доминант-негативен мутант на AMPK, което потвърждава тезата, че ефективността на адипонектин е зависима от сигналния път на AMPK. Адипонектин инхибира индуцираната от липополизахариди (ЛПЗ) продукция на TNF α в кардиомиоцитите.³⁸ Приложението на адипонектин стимулира експресията на циклооксигеназа 2 (COX-2) и синтеза на простагландин E₂ (PGE₂) в култури от кардиомиоцити и фибробласти. Инхибицията на сигналния път COX-2/PGE₂ блокира инхибиторните ефекти на адипонектин чрез ЛПЗ-индуцираната секреция на TNF α от кардиомиоцитите, от което може да се предположи, че адипонектин супресира ЛПЗ-индуцираната секреция на TNF α по механизъм, зависим от сигналния път COX-2/PGE₂. COX-2 и нейните метаболити имат протективни ефекти по отношение на миокардното увреждане при нарушение на реперфузията на исхемичното място.³⁹⁻⁴³ Инхибицията на COX-2 частично повлиява инхибиторните ефекти на адипонектин върху големината на инфаркта и продукцията на TNF α *in vivo*. Инхибицията на AMPK не повлиява медиацията от адипонектин сигналния път на COX-2 в култура от кардиомиоцити, докато инхибицията

на COX-2 не оказва ефект върху медиацията от адипонектин активацията на AMPK. Това означава, че адипонектин протектира сърцето при нарушение на механизма на реперфузия след исхемичен инцидент по два пътя – медиацията от AMPK анти-апоптотично действие и медиацията от COX-2 анти-инфламаторно действие.

Съдови заболявания

Множество проучвания доказваха, че адипонектин оказва благоприятни ефекти върху редица съдови усложнения на затлъстяването. Медиацията чрез аеновирус свръхекспресия на адипонектин има рестриктивен ефект по отношение на формирането на атеросклеротичните лезии, установен в аортния синус при миши модел на атеросклероза, асоцииран с редуция на експресията на scavenger-рецепторите от клас А, TNF α и съдово-клетъчната адхезионна молекула 1 (VCAM-1).⁴⁴ В експерименти *in vitro* е демонстрирана редуция на TNF α -стимулираната експресия на VCAM-1 и IL-8 в ендотелните клетки под действието на адипонектин чрез способността му да атенюира активацията на ядрения фактор κ B (NF- κ B).^{45, 46} Адипонектин инхибира трансформацията на макрофагите в пенести клетки при човек чрез супресията на експресията на scavenger-рецепторите от клас А.⁴⁷ Адипонектин редуцира и ЛПЗ-стимулираната продукция на TNF α в човешки и свински макрофаги.⁴⁸

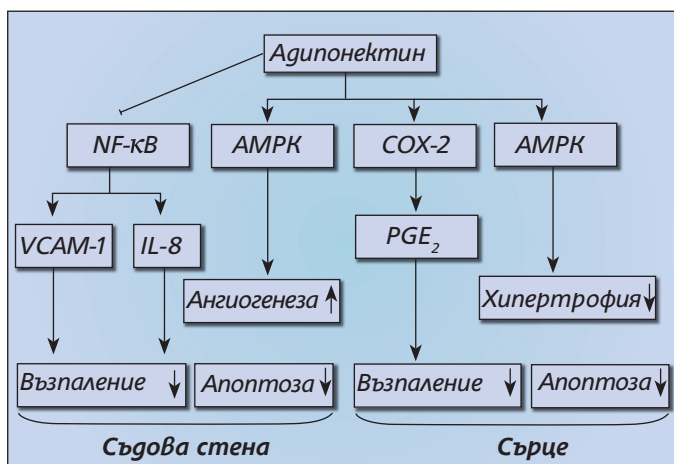
При мишки от линия APN-KO се наблюдава увреждане на механизмите на ревакуларизация в отговор на исхемия.⁴⁹ Обратно, аеновирус-медиацията свръхекспресия на адипонектин активира съдовия растеж в отговор на исхемия и при мишки APN-KO, и при мишки от дивата линия чрез активация на сигналния път на AMPK.⁴⁹ Адипонектин също така стимулира миграцията на ендотелните клетки и диференциацията им в капиларо-подобни структури, активира ендотелната синтаза на азотен окис (eNOS) и инхибира ендотелната апоптоза чрез способността си да активира сигналния път на AMPK.⁵⁰⁻⁵² Има данни, че глобуларният фрагмент на адипонектин също повишава експресията и активността на eNOS и инхибира апоптозата на ендотелните клетки.⁵⁰⁻⁵²

В наскоро проведено *in vivo* проучване добавката на аеновирус-експресирания адипонектин редуцира хипертонията при мишки от линия KKAu, миши модел на диабет и хипоадипонектинемия.⁵⁶ При мишките от линията APN-KO диетата с високо солево съдържание води до повишение на артериалното налягане, съпроводено с редуцирана експресия на eNOS в аортата.⁵⁶ Приложението на експресирания чрез аеновирус адипонектин понижава повишеното ниво на артериалното налягане и повишава пониженото ниво на mPHK за eNOS при мишки от линията APN-KO на хранителен

режим с високо солево съдържание. От особена важност е фактът, че инхибицията на активността на eNOS с помощта на метиловия естер на N ω -нитро-L-аргинин (L-NAME) блокира индуцираното от адипонектин понижаване на артериалното налягане при мишките от линията APN-KO на хранителен режим с високо солево съдържание. При мишките от линията APN-KO е наблюдавано и развитие на хипертония и увреждане на механизма на ендотел-зависима вазодилатация при атерогенен диетичен режим.⁵⁷ Тези проучвания потвърждават, че регулаторните механизми по пътя на адипонектин/eNOS могат имат протективни ефекти по отношение на развитието на свързана със затлъстяването съдова дисфункция като ендотелно-клетъчна дисфункция и съдова недостатъчност.

Рецептори за адипонектин

В литературата са описани множество рецептори за адипонектин: AdipoR1, AdipoR2 и T-кадхерин. Приема се, че рецепторите AdipoR1 и AdipoR2 медуират окислението на мастните киселини и процесите на усвояване на глюкозата от клетките, предизвикани от адипонектин. T-кадхерин е рецептор за хексамерната и високомолекулната форма на адипонектин. Функционалната роля на T-кадхерин в сигналните пътища с участието на адипонектин все още не е напълно изяснена. Всички предполагаеми рецептори за адипонектин се експресират върху кардиомиоцитите и сърдечните тъкани, но рецепторно-медираните вътреклетъчни сигнални пътища в сърдечните клетки са малко познати. В наскоро проведено проучване е установено, че рецепторите AdipoR1 и AdipoR2 медуират активацията на AMPK от адипонектин в кардиомиоцитите.³⁵



Фиг. 1. Протективна роля на адипонектин в сърдечно-съдовата система. Адипонектин потиска индуцираната от нуклеарен фактор κB (NF-κB) експресия на интерлевкин-8 (IL-8) и съдовите клетъчни адхезионни молекули-1 (VCAM-1) в ендотелните клетки, чрез което намалява възпалителната реакция. AMPK – аденозин-монофосфат активирани протеинкиназа.

Все още нищо не се знае обаче за рецепторно-медираните сигнални пътища, опосредстващи анти-инфламаторните и анти-апоптотичните ефекти на адипонектин в сърдечните клетки. Наскоро бе открит нов рецептор за адипонектин – калретикулин.⁵⁸ Калретикулин също се свързва с C1q, поради структурното му сходство с молекулата на адипонектин. Бе установено, че взаимодействието между адипонектин и калретикулин има отношение към процесите на очистване на апоптотичните клетки, важен механизъм за превенция на системния възпалителен отговор.⁵⁸

Заклучение

Адипонектин е важен ендогенен модулатор на сърдечно-съдовата система, притежаващ противовъзпалителна и анти-апоптотична активност (фиг. 1). Адипонектин повлиява благоприятно остро сърдечно увреждане и патологичната хипертрофия на миокарда, асоциирана със затлъстяване. Физиологичната роля на адипонектин в развитието на сърдечните заболявания все още не е напълно изяснена. Необходимо е провеждането на допълнителни проучвания, които да определят рецепторно-медираните сигнални механизми в кардиомиоцитите, определящи кардиопротективните ефекти на адипонектин. Изясняването на точните молекулни механизми на кардиопротективното действие на адипонектин може да доведе до нови подходи към разкриването на патогенезата на свързаните със затлъстяването сърдечни заболявания.

Книгопис

1. Ouchi N, Kiharas S, Funahashi T et al: Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Cur Opin Lipidol* 2003; 14: 561-6
 2. Berg AH, Scherer PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2005; 96: 939-49
 3. Yang Q, Graham TE, Mody N et al: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-62
 4. Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-703
 5. Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-9
 6. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9
 7. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83
 8. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S et al: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2005-10
 9. Snop M, Havel PJ, Utschneider KM et al: Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent role of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69
- Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.