

Wpływ hormonów regulujących homeostazę energetyczną organizmu na układ sercowo-naczyniowy

Impact of hormones regulating energy homeostasis on cardiovascular system

JAKUB ROZTROPIŃSKI^{1/}, MICHAŁ LEWANDOWSKI^{1/}, ANNA PAWŁOWSKA^{2/}, ALEKSANDRA MASŁOWSKA^{3/}, ANETA KLIMBERG^{4/}, PAULINA WOJTYŁA-BUCIORA^{5,6/}, TOMASZ BOŁDOWSKI^{7/}, JACEK PIĄTEK^{5/}

^{1/} Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Powiatowy w Jarocinie

^{2/} Zakład Stomatologii Zintegrowanej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

^{3/} Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

^{4/} Zakład Higieny, Katedra Medycyny Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

^{5/} Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

^{6/} Wydział Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

^{7/} Zakład Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Choroby układu sercowo-naczyniowego są aktualnie najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Staramy się im zapobiegać poprzez profilaktykę pierwotną oraz wtórną, do których należą: zdrowy styl życia, dieta i aktywność fizyczna oraz leczenie farmakologiczne. Obecnie toczy się wiele badań dotyczących leków, które zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe chorób.

W niniejszej pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat hormonów biorących udział w utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu, takich jak: grelina, obestatylna, leptyna i adiponektyna oraz ich wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Hormony biorące udział w homeostazie energetycznej produkowane są w organizmie człowieka, m.in. w żołądku oraz tkance tłuszczowej. Ekspresja receptorów dla tych substancji ma miejsce w wielu różnych tkankach i narządach, w tym także w komórkach mięśnia sercowego. Aktualne dane z literatury podkreślają pozytywny wpływ greliny, obestatylny oraz adiponektyny na układ sercowo-naczyniowy; co do leptyny istnieją natomiast pewne kontrowersje. Efekty działania są wielokierunkowe i dotyczą m.in. protekcji kardiomiocytów, oddziaływania na komórki budujące blaszkę miażdżycową, udziału w regulacji ciśnienia tętniczego krwi czy wpływu na metabolizm lipidów.

Słowa kluczowe: grelina, obestatylna, leptyna, adiponektyna, układ sercowo-naczyniowy

Cardiovascular diseases are currently the most common cause of death in the world. We can prevent them through primary and secondary prophylaxis including: healthy lifestyle, proper diet, physical activity and pharmacological treatment. There is a lot of research carried out currently on new drugs reducing the risk of cardiovascular incidents.

This paper presents current knowledge about the hormones involved in maintenance of the energy homeostasis of the body such as ghrelin, obestatin, leptin and adiponectin and their effect on the cardiovascular system.

Hormones that participate in the body's energy homeostasis are produced in the human body, including the stomach and adipose tissue. The receptor expression for these substances takes place in many different tissues and organs including also myocardial cells. Recent scientific studies have shown many beneficial effects of the energy homeostasis regulators such as ghrelin, obestatin or adiponectin on the cardiovascular system. The effect of leptin on the cardiovascular system is more controversial. The observed effects of its impact are multidirectional, among others through direct effect on cardiomyocytes, affecting cells involved in atherosclerotic plaque formation, contributing to blood pressure regulation or lipid regulation.

Key words: ghrelin, obestatin, leptin, adiponectin, cardiovascular system

© Hygeia Public Health 2018, 53(1): 48-51

www.h-ph.pl

Nadesłano: 15.08.2017

Zakwalifikowano do druku: 15.12.2017

Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. med. Jacek Piątek

Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań

tel. 61 854 65 32, e-mail: drpiatek@interia.eu

Wprowadzenie

Otyłość, jako globalna epidemia prowadzi do wielu poważnych problemów zdrowotnych. W otyłości dochodzi do zwiększonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, co prowadzi do insulinooporności, cukrzycy oraz chorób układu krążenia. W rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego uczestniczy wiele czynników ryzyka, takich jak: otyłość, brak

aktywności fizycznej, palenie tytoniu, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie, cukrzyca, czy wreszcie przebyte już wcześniej zdarzenie sercowo-naczyniowe niezakończony zgonem, jak np. ostry zespół wieńcowy czy udar mózgu [1, 2].

W organizmie ludzkim występują substancje hormonalne wydzielane m.in. przez komórki żołądka

czy adipocyty tkanki tłuszczowej, które biorą udział w regulacji homeostazy energetycznej. Działają one chociażby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), gdzie w podwzgórzu stymulują lub hamują odpowiednie układy odpowiedzialne za pobieranie pokarmu. Ekspresję receptorów dla tych substancji wykazano także w komórkach mięśnia sercowego oraz naczyniach krwionośnych, gdzie działają one w mechanizmie bezpośrednim lub pośrednim. Działanie to wiąże się ze: stabilizacją blaszki miażdżycowej, efektem wazodylatacyjnym, poprawą parametrów gospodarki lipidowej, hamowaniem przebudowy mięśnia sercowego, regulacją ciśnienia tętniczego, zmniejszeniem obszaru martwicy serca w trakcie ostrego zespołu wieńcowego [3, 4].

Grelina

Grelina jest peptydem zbudowanym z 28 aminokwasów, której prekursorem jest preprogrelina. Została odkryta po raz pierwszy przez Kojima i wsp. w 1999 r. w tkance żołądka szczurów oraz ludzi [5]. Grelina występuje w dwóch formach chemicznych: 1. acylowanej, która wykazuje aktywność biologiczną oraz 2. w postaci dezacylowanej [6]. Receptory dla greliny występują głównie w podwzgórzu, gdzie pobudza ona układ odpowiedzialny za wzrost apetytu i pobieranie pokarmu. Receptory te występują także w innych tkankach i narządach, w tym także na powierzchni kardiomiocytów. Gen greliny zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu trzeciego. Grelina działa na układ sercowo-naczyniowy w sposób bezpośredni, jak i pośredni [7]. Pośredni mechanizm działania greliny w sferze układu krążenia polega na supresji części współczulnej OUN. Natomiast wspomniana wyżej ekspresja receptorów dla greliny na powierzchni komórek miokardium dowodzi jej bezpośredniego oddziaływania w obrębie tego narządu. Naczyniowe działanie greliny polega na zwiększeniu produkcji oraz wydzielania tlenu azotu przez komórki endothelium [8], z czego wynika efekt wazodylatacyjny [9]. Hormon zmniejsza stężenie cytokin prozapalnych oraz substancji odpowiedzialnych za stres oksydacyjny [7]. W badaniu eksperymentalnym Soeki i wsp. przeprowadzonym na szczurach, u których sztucznie indukowano zawał serca wykazano, iż grelina zapobiega przebudowie mięśnia lewej komory. Podawanie greliny dwa razy dziennie przez dwa tygodnie skutkowało poprawą parametrów echokardiograficznych takich, jak np. zmniejszenie ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze [10]. Do podobnych wniosków doszli Yuan i wsp., którzy opisali częściowy regres niekorzystnych zmian w lewej komorze serca po podaniu greliny u gryzoni, gdzie również wywoływano zawał mięśnia sercowego [11]. Nie bez znaczenia jest także badanie Nagaya

i wsp. dotyczące pacjentów z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością serca, którym trzy razy dziennie przez trzy tygodnie podawano grelinę. Na podstawie tej obserwacji można przypuszczać, że substancja ta poprawia frakcję wyrzutową lewej komory serca oraz zmniejsza jej masę, jak i panujące w niej ciśnienie końcowo-rozkurczowe. Ponadto zaobserwowano również zmniejszone stężenie noradrenaliny w surowicy krwi [12]. Du i wsp. opisali również grelinę, jako hormon protekcyjny wobec serca w badaniu na modelu zwierzęcym, który zapobiega jego włóknieniu oraz przebudowie, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia aktywności części współczulnej autonomicznego układu nerwowego [13]. Należy również wspomnieć o interakcji greliny z angiotensyną II. Angiotensyna II działa negatywnie na układ krążenia, nasilając remodeling mięśnia sercowego, zwiększając apoptozę kardiomiocytów, wywierając działanie wazokonstrykcyjne na naczynia krwionośne. Aktualne dane literaturowe donoszą o hamowaniu apoptozy komórek mięśnia sercowego przez grelinę prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia ekspresji receptorów dla angiotensyny II na ich powierzchni [14].

Obestatyna

Obestatyna jest peptydem zbudowanym z 23 aminokwasów, kodowana przez gen greliny. Obestatyna oraz grelina pochodzą ze wspólnego prekursora preprogreliny [15]. Po raz pierwszy została odkryta i opisana w 2005 r. Jest produkowana i wydzielana przez komórki P/D1 żołądka u ludzi. Podobnie, jak grelina, pełni swoją funkcję fizjologiczną w wielu tkankach oraz narządach. Jak wynika z badań doświadczalnych przeprowadzonych na gryzoniach, hormon ten prawdopodobnie hamuje perystaltykę żołądkowo-jelitową, zmniejsza apetyt oraz masę ciała. Na podstawie danych z literatury można sugerować, iż obestatyna chroni przed chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycą. O korzystnych efektach obestatyny donosi obserwacja Zhang i wsp., na podstawie której można twierdzić, iż peptyd hamuje procesy apoptozy kardiomiocytów oraz zmniejsza stężenie substancji prozapalnych, jak np. IL-6 (interleukina-6) czy TNF- α (czynnik martwicy nowotworów α) [16]. Obestatyna indukuje również relaksację naczyń tętniczych, prawdopodobnie przez wpływ na syntezę i wydzielanie tlenu azotu [17, 18]. W związku z powyższym można hipotetycznie stwierdzić, iż niskie stężenie obestatyny może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. W badaniu Wang i wsp., zaobserwowano niższe stężenia obestatyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością w porównaniu do pacjentów z otyłością niechorujących na nadciśnienie tętnicze [19]. Obestatyna poprawia także insulinowrażliwość oraz zmniejsza progres miażdżycy

tętnic, prawdopodobnie poprzez usuwanie cząsteczek LDL-cholesterolu przez makrofagi [20, 21].

Leptyna

Leptyna jest hormonem zbudowanym ze 167 aminokwasów. Miejscem syntezy, jak i wydzielania substancji jest tkanka tłuszczowa. Masa cząsteczkowa peptydu wynosi 16 kDa. Działanie fizjologiczne polega głównie na hamowaniu apetytu. Pełni ona również wiele innych istotnych funkcji, jak np. modulacja procesów zapalnych i reakcji immunologicznych czy udział w metabolizmie kostnym. [22]. Wyróżniamy sześć izoform receptora dla leptyny. Hormon jest produktem genu LEP, który znajduje się na chromosomie siódmym. Jak wynika z piśmiennictwa, leptyna cechuje się korzystnym, jak i niekorzystnym działaniem w stosunku do układu krążenia. Hormon stymuluje część współczulną autonomicznego układu nerwowego, co wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi i w efekcie może prowadzić do przerostu mięśnia lewej komory serca. W przypadku naczyń krwionośnych leptyna indukuje angiogenezę w mechanizmie proliferacji komórek mięśniówki gładkiej oraz endothelium, w wyniku czego pogrubieniu ulega kompleks intima-media [23, 24]. Prowadzi do rozwoju blaszki miażdżycowej, co prawdopodobnie jest związane z obecnością receptorów dla leptyny na powierzchni komórek, które są zaangażowane w tym procesie. Innym niepożądanym działaniem tej adipokiny jest wzrost agregacji płytek krwi. Z drugiej jednak strony leptyna może hamować postęp miażdżycy. Można tak sądzić na podstawie danych z badania Jun i wsp. Badacze obserwując myszy z cukrzycą typu 1 opisali, iż podawanie leptyny przez 3 miesiące znacząco zmniejszyło stężenie cholesterolu frakcji LDL [25]. W wyniku oddziaływania na część współczulną autonomicznego układu nerwowego, o czym wspomniano wyżej, można byłoby opisać leptynę, jako substancję o działaniu hipertensyjnym. Doprowadza ona do wzrostu stężenia endoteliny 1, co wiąże się z obkurczeniem naczyń krwionośnych i prawdopodobnym zwiększeniem wartości ciśnienia tętniczego [26, 27]. Leptyna może także rozszerzać naczynia krwionośne. W piśmiennictwie istnieją informacje na temat prawdopodobnej indukcji syntezy tlenu azotu oraz osłabienia działania angiotensyny II przez leptynę [28].

Adiponektyna

Adiponektyna jest adipokiną produkowaną i wydzielaną przez białą, jak i brunatną tkankę tłuszczową, zbudowaną z 247 aminokwasów. U ludzi adiponektyna występuje w kilku formach: drobnocząsteczkowej o masie cząsteczkowej 180 kDa, w formie trimery oraz w formie wielocząsteczkowego multimeru o masie cząsteczkowej 360 kDa. Swoją funkcję fizjologiczną

adiponektyna spełnia za pośrednictwem dwóch typów receptorów: 1. AdipoR1, które zlokalizowane są głównie w układzie sercowo-naczyniowym oraz 2. AdipoR2, które wykazują ekspresję głównie w wątrobie oraz receptorów dla T-kadheryny, których umiejscowienie podobne jest do AdipoR1. Gen dla adiponektyny zlokalizowany jest na chromosomie 3q27. Jak donoszą dane literaturowe adipokina ta wykazuje szereg pozytywnych działań w układzie sercowo-naczyniowym. Odgrywa znaczącą rolę ochronną w stosunku do kardiomiocytów, hamuje przerost mięśnia sercowego. W badaniach na modelu mysim, gdzie indukowano zawał mięśnia sercowego zauważono, iż podawanie adiponektyny zmniejsza obszar niedokrwienia, działanie to następuje prawdopodobnie za pośrednictwem receptorów dla T-kadheryny [29]. W miokardium adiponektyna hamuje apoptozę, zmniejsza stres oksydacyjny, działa przeciwzapalnie. Działanie naczyniowe adiponektyny polega na zwiększeniu produkcji oraz wydzielania tlenu azotu wyzwalając efekt wazodylatacyjny, dzięki czemu adiponektyna obniża ciśnienie tętnicze krwi. Ponadto zmniejsza stres oksydacyjny, jak i stężenia cytokin prozapalnych, hamuje proliferację komórek mięśniówki gładkiej, wywiera efekt przeciwmiażdżycowy oraz antyagregacyjny w stosunku do płytek krwi, zapobiega apoptozie komórek śródbłonna [30, 31].

Podsumowanie

Hormony regulujące gospodarkę energetyczną organizmu wykazują wiele działań w układzie sercowo-naczyniowym. Aktualne dane pochodzące z literatury wskazują na szereg pozytywnych efektów greliny, obestatyliny oraz adiponektyny, natomiast działanie leptyny jest niejednoznaczne. Jak widać hormony te wywierają działanie protekcyjne na kardiomiocyty oraz komórki śródbłonna naczyniowego, regulują ciśnienie tętnicze krwi poprzez efekt naczynio-rozszerzający, mają działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwzapalne, hamują stres oksydacyjny, zmniejszają przerost mięśnia lewej komory serca oraz jego przebudowę.

Jeśli chodzi o czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych substancje te poprawiają insulinowrażliwość tkanek, normalizują parametry gospodarki lipidowej. Hamujący wpływ na apetyt greliny oraz leptyny modyfikuje także inny bardzo poważny, a wręcz epidemiczny czynnik ryzyka, jakim jest otyłość.

Wyjątek od opisanej grupy substancji stanowi leptyna, która z jednej strony zmniejsza apetyt, przez co może redukować masę ciała, z drugiej strony może nasilać procesy miażdżycowe w naczyniach lub je spowalniać poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL.

Wszystkie jednak przytoczone pozytywne, jak i negatywne, działania hormonów regulujących homeostazę energetyczną organizmu w sferze układu sercowo-naczyniowego wymagają dalszych badań.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Benuck I. Nutrition and cardiovascular health. *Pediatric Annals* 2013, 42(9): 363-364.
2. Jarosz M, Rychlik E. Otyłość wyzwaniem zdrowotnym i cywilizacyjnym. *Post Nauk Med* 2011, 9: 712-717.
3. Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, et al. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today* 2012, 17(15-16): 880-889.
4. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Adipocytokines and obesity-linked disorders. *Nagoya J Med* 2012, 74(1-2): 19-30.
5. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, 402(6762): 656-660.
6. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 279(3): 909-913.
7. Viridis A, Lerman LO, Regoli F, et al. Human Ghrelin: A Gastric Hormone with Cardiovascular Properties. *Curr Pharm Des* 2016, 22(1): 52-58.
8. Iantorno M, Chen H, Kim JA, et al. Ghrelin has novel vascular actions that mimic PI 3-kinase-dependent actions of insulin to stimulate production of NO from endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 292(3): E756-E764.
9. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002, 136(8): 1146-1152.
10. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008, 294(1): H426-H432.
11. Yuan MJ, Kong B, Wang T, et al. Retracted: Ghrelin protects infarcted myocardium by induction of autophagy and AMP-activated protein kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, 476(4): 365-370.
12. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001, 104(12): 1430-1435.
13. Du CK, Zhan DY, Morimoto S, et al. Survival benefit of ghrelin in the heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Pharmacol Res Perspect* 2014, 2(5): e00064.
14. Yang C, Wang Y, Liu H, et al. Ghrelin protects H9c2 cardiomyocytes from angiotensin II-induced apoptosis through the endoplasmic reticulum stress pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012, 59(5): 465-471.
15. Cowan E, Burch KJ, Green BD, Grieve DJ. Obestatin as a key regulator of metabolism and cardiovascular function with emerging therapeutic potential for diabetes. *Br J Pharmacol* 2016, 173(14): 2165-2181.
16. Zhang Q, Dong XW, Xia JY, et al. Obestatin Plays Beneficial Role in Cardiomyocyte Injury Induced by Ischemia-Reperfusion In Vivo and In Vitro. *Med Sci Monit* 2017, 23: 2127-2136.
17. Ku JM, Andrews ZB, Barsby T, et al. Ghrelin-related peptides exert protective effects in the cerebral circulation of male mice through a nonclassical ghrelin receptor(s). *Endocrinology* 2015, 156(1): 280-290.
18. Schinzari F, Iantorno M, Campia U, et al. Vasodilator responses and endothelin-dependent vasoconstriction in metabolically healthy obesity and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015, 309(9): E787-E792.
19. Wang WM, Li SM, Du FM, et al. Ghrelin and obestatin levels in hypertensive obese patients. *J Int Med Res* 2014, 42(6): 1202-1208.
20. Kellokoski E, Kunnari A, Jokela M, et al. Ghrelin and obestatin modulate early atherogenic processes on cells: enhancement of monocyte adhesion and oxidized low-density lipoprotein binding. *Metabolism* 2009, 58(11): 1572-1580.
21. Gu PY, Kang DM, Wang WD, et al. Relevance of Plasma Obestatin and Early Arteriosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2013, 2013: 563919.
22. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med* 2013, 7(2): 207-222.
23. Schäfer K, Halle M, Goeschen C, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24(1): 112-117.
24. Stephenson K, Tunstead J, Tsai A, et al. Neointimal formation after endovascular arterial injury is markedly attenuated in db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23(11): 2027-2033.
25. Jun JY, Ma Z, Pyla R, Segar L. Leptin treatment inhibits the progression of atherosclerosis by attenuating hypercholesterolemia in type 1 diabetic Ins2(+/- Akita):apoE(-/-) mice. *Atherosclerosis* 2012, 225(2): 341-347.
26. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001, 276(27): 25096-25100.
27. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998, 12(1): 57-65.
28. Trovati M, Doronzo G, Barale C, et al. Leptin and vascular smooth muscle cells. *Curr Pharm Des* 2014, 20(4): 625-634.
29. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, et al. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest* 2010, 120(12): 4342-4352.
30. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circ J* 2017, 81(7): 920-928.
31. Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014, 16(8): 463.