



## \*Συσχέτιση του Λιπώδους Ιστού με την Κολπική Μαρμαρυγή

**Μ. Βέλλιου<sup>1</sup>**  
**Η. Σανίδας<sup>1</sup>**  
**Δ. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>**  
**Κ. Ζέρβα<sup>1</sup>**  
**Κ. Τσάκαλης<sup>1</sup>**

**Δ. Ηλιόπουλος<sup>2</sup>**  
**Μ. Μαντζουράνη<sup>3</sup>**  
**Δ. Περρέας<sup>2</sup>**  
**Ι. Μπαρμπετσάς<sup>1</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μία από τις συχνότερες αρρυθμίες παγκοσμίως και η επίπτωσή της αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο λόγω αύξησης της παχυσαρκίας. Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και η επακόλουθη διαταραχή στην έκκριση των λιποκινών, που φαίνεται να επικρατούν σε συνθήκες αύξησης του σωματικού βάρους, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των οποίων και της ΚΜ. Σκοπός αυτού του άρθρου ήταν να περιγραφεί η σχέση του λιπώδους ιστού με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και, ειδικότερα, την ΚΜ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Λιπώδης ιστός, λιποκίνες, καρδιαγγειακός κίνδυνος, κολπική μαρμαρυγή

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), μια από τις συχνότερες αρρυθμίες σε διεθνή κλίμακα, συνοδεύεται από σημαντική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η εκτιμώμενη επίπτωσή της σε παγκόσμιο επίπεδο για το 2010 άγγιξε περίπου τα 34 εκατομμύρια άτομα και αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο στο μέλλον λόγω αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της επίπτωσης της παχυσαρκίας<sup>1,2</sup>.

Η διαστολική δυσλειτουργία, η αύξηση του επικαρδιακού λίπους (epicardial fat) και η φλεγμονή αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς μέσω των οποίων η παχυσαρκία προάγει την ΚΜ. Ο συνδυασμός κρίκος, όμως, μεταξύ της αύξησης του σωματικού βάρους, και δη της παχυσαρκίας, με τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος είναι ο λι-

πώδης ιστός και οι ορμόνες που παράγει, γνωστές στη βιβλιογραφία ως λιποκίνες (adipokines)<sup>2,3</sup>.

Σκοπός αυτού του άρθρου ήταν να περιγραφεί η σχέση του λιπώδους ιστού με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και, ειδικότερα, την ΚΜ.

### ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΚΙΝΕΣ

Αρχικά ο λιπώδης ιστός θεωρούνταν μια δεξαμενή ενέργειας με μόνη λειτουργία τη θερμομόνωση. Η παραδοχή αυτή άρχισε να αλλάζει από το 1990, όταν πλέον εδραιώθηκε ο ρόλος του ως ενεργού ενδοκρινή αδένου που μέσω των λιποκινών δύναται να αλληλεπιδράσει με κεντρικά και περιφερικά όργανα του σώματος συμμετέχοντας στη ρύθμιση λειτουργιών, όπως ο μεταβολισμός των λιπιδίων και των υδατανθράκων, η λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και η φλεγμονή<sup>4-6</sup>.

Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, ορι-

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup> Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», <sup>2</sup> Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ. Χρυστέας», <sup>3</sup> Α' Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Α. Σανίδας, MD, PhD, FACC, FESC, ESH specialist, Αγ. Θωμά 17, 115 27 Αθήνα • E-mail: easanidas@yahoo.gr

σιμένες ορμόνες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και δρουν ευεργετικά, όπως η λεπτίνη (leptin), η αδιπονεκτίνη (adiponectin), η απελίνη (apelin) και η ομεντίνη (omentin), ενώ άλλες εξ αυτών έχουν προφλεγμονώδεις ιδιότητες με δυσμενείς επιπτώσεις, όπως η βισφατίνη (visfatin) και η χεμερίνη (chemerin)<sup>4</sup>.

**Λεπτίνη.** Η λεπτίνη αποτελεί την πρώτη ορμόνη του λιπώδους ιστού που ανακαλύφθηκε το 1994 και έχει την ιδιότητα δρώντας στον υποθάλαμο να καταστέλλει την πείνα, να μειώνει την πρόσληψη τροφής και να αυξάνει το μεταβολισμό. Είναι αξιωματικό, όμως, ότι ο μεγαλύτερος αριθμός υπέρβαρων ατόμων εμφανίζει υψηλά επίπεδα λεπτίνης, τα οποία δεν επιτυγχάνουν το επιθυμητό αποτέλεσμα, δηλαδή την καταστολή της όρεξης και τον έλεγχο του σωματικού βάρους, πιθανόν λόγω συνυπάρχουσας «αντίστασης στη λεπτίνη»<sup>4,7</sup>. Τα αυξημένα επίπεδά της έχουν συσχετιστεί με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), το μεταβολικό σύνδρομο και την αθηροσκλήρωση<sup>8</sup>.

**Αδιπονεκτίνη.** Η αδιπονεκτίνη ανακαλύφθηκε το 1995. Αναστέλλει την αθηρωμάτωση καθώς αποτρέπει τη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενώ αυξάνει την απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO)<sup>4,9</sup>. Είναι μειωμένη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ), καθώς και σε παχύσαρκους, διαβητικούς ή/και υπερτασικούς ασθενείς<sup>10-13</sup>. Παρ' όλα αυτά, υψηλότερα επίπεδα έχουν καταγραφεί σε καρδιακή ανεπάρκεια<sup>13-15</sup>.

**Απελίνη.** Το 1998 ανακαλύφθηκε η απελίνη, η οποία ανταγωνίζεται τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και δρα ευεργετικά για το καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω της απελευθέρωσης του NO και έχει θετική ινότροπο δράση<sup>4,16</sup>. Χαμηλά επίπεδα απελίνης παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΝ<sup>17</sup>, ΑΥ<sup>18</sup> ή καρδιακή ανεπάρκεια<sup>19</sup>.

**Ομεντίνη.** Η ομεντίνη ανακαλύφθηκε το 2004. Έχει την ιδιότητα να προάγει την αγγειοδιαστολή, να αποτρέπει την ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών και να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>4,20</sup>. Τα επίπεδά της είναι αντιστρόφως ανάλογα του δείκτη μάζας σώματος και της περιμέτρου της μέσης. Μειωμένη ομεντίνη συναντάται σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο<sup>21</sup>, ΣΝ, ΑΥ ή καρδιακή ανεπάρκεια<sup>4,22,23</sup>.

**Βισφατίνη.** Το 2005 ανακαλύφθηκε η βισφα-

τίνη, η οποία είναι αυξημένη στην παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη και τη ΣΝ<sup>4,24</sup>.

**Χεμερίνη.** Η χεμερίνη ανακαλύφθηκε το 2007, και τα επίπεδά της είναι ανάλογα του δείκτη μάζας σώματος, της αρτηριακής πίεσης, της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, και αντιστρόφως ανάλογα της HDL χοληστερόλης. Υψηλότερα επίπεδα παρατηρούνται στην αθηροσκλήρωση, σε μεταβολικό σύνδρομο και σε ΣΝ<sup>25-27</sup>.

## ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

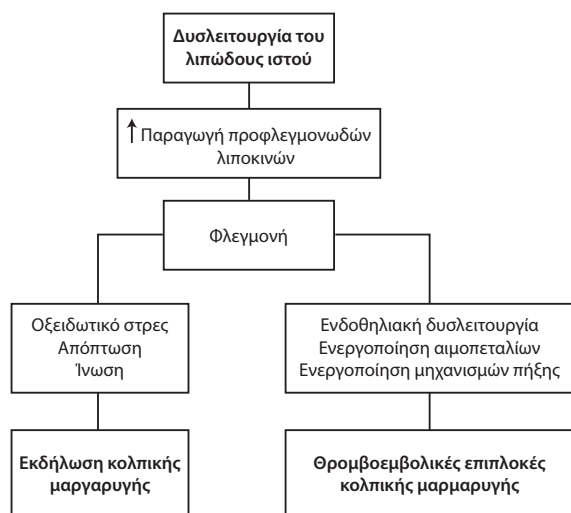
Η λειτουργία του λιπώδους ιστού καθορίζεται από το ενεργειακό ισοζύγιο. Έτσι, ένα αρνητικό ισοζύγιο μειώνει το σωματικό βάρος προάγοντας την εύρυθμη λειτουργία του, ενώ ένα θετικό ισοζύγιο οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους και δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού με επιζήμιες για την υγεία συνέπειες<sup>4</sup>.

Ο «υγιής» λιπώδης ιστός δύναται να παράγει ως επί το πλείστον λιποκίνες που ευνοούν την απελευθέρωση του NO και την αγγειοδιαστολή, ενώ αποτρέπουν τη φλεγμονή μειώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντιθέτως, σε δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού παρατηρείται υπερτροφία λιποκυττάρων λόγω παγίδευσης λιπιδίων στο εσωτερικό τους, συσσώρευση μακροφάγων και μειωμένη αιμάτωση. Αποτέλεσμα αυτών είναι η δημιουργία συνθηκών υποξίας και φλεγμονής και η παραγωγή λιποκινών, οι οποίες δρουν επιβαρυντικά για το καρδιαγγειακό σύστημα. Συγκεκριμένα, προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειώνουν την απελευθέρωση του NO και ευνοούν την αθηροσκλήρωση με απώτερο στόχο την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>4,6</sup>.

## ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και η επακόλουθη έκκριση προφλεγμονωδών λιποκινών δημιουργεί συνθήκες φλεγμονής που ευνοούν την εμφάνιση ΚΜ. Η παραγωγή λιποκινών από το επικαρδιακό λίπος, επίσης, δύναται να συμβάλλει εξίσου στην εκδήλωση ΚΜ<sup>28-30</sup>.

Σε δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού παρατηρείται διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ των εκκρινόμενων προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών λιποκινών οδηγώντας σε φλεγμονή. Η φλεγμονή προκαλεί οξειδωτικό στρες, απόπτωση κυττάρων και ίνωση στους κόλπους αναδιαμορφώνοντάς τους



**Εικόνα 1.** Δυσλειτουργία λιπώδους ιστού και ΚΜ.

(remodeling) και κατ' αυτόν τον τρόπο δημιουργείται το κατάλληλο υπόστρωμα για την εκδήλωση ΚΜ. Επιπλέον, οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των μηχανισμών πήξης ενισχύοντας τη δημιουργία θρόμβων. Επομένως, φαίνεται ότι η φλεγμονή συμβάλλει τόσο στην εμφάνιση της ΚΜ όσο και των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της (Εικόνα 1)<sup>28,29,31,32</sup>.

Η αύξηση του σωματικού βάρους ακολουθείται από αύξηση και του επικαρδιακού λίπους, το οποίο εκκρίνει λιποκίνες, όπως ακριβώς και ο λιπώδης ιστός που εντοπίζεται σε άλλα σημεία του σώματος. Οι λιποκίνες μεταβάλλουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και τη συγκέντρωση του ασβεστίου στα κύτταρα του κολπικού μυοκαρδίου. Επιπλέον, δύνανται να επηρεάσουν τη λειτουργία της NADPH οξειδάσης και να ενεργοποιήσουν τους ινοβλάστες προκαλώντας ίνωση των κόλπων. Αποτέλεσμα όλων των ανωτέρω μηχανισμών είναι η μεταβολή της ανατομίας των κόλπων (remodeling) και η παρεμπόδιση της μεταφοράς του ηλεκτρικού σήματος πυροδοτώντας επεισόδια ΚΜ<sup>30,33</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι ξεκάθαρο πλέον ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενεργό ενδοκρινές όργανο που μέσω της έκκρισης λιποκινών δύναται να επιδράσει είτε ευεργετικά είτε επιβαρυντικά στο καρδιαγγειακό σύστημα. Όσον αφορά την ΚΜ, οι ορμόνες του λιπώδους ιστού συμβάλλουν τόσο στην εμφάνιση της αρρυθμίας μέσω μεταβολής της ανατομίας των κόλπων και παρεμπόδισης της μεταφοράς του ηλε-

κτρικού σήματος, όσο και στην εκδήλωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της.

## SUMMARY

Velliou M, Sanidas E, Papadopoulos D, Zerva K, Tsakalis K, Iliopoulos D, Mantzourani M, Perrea D, Barbetseas J

### Adipose Tissue and Atrial Fibrillation

*Arterial Hypertension 2019; 28: 31-34.*

Atrial fibrillation (AF) is a common cardiac arrhythmia and its prevalence is expected to further increase in the future due to the increasing prevalence of obesity in the general population. The adipose tissue and adipokines dysregulation that are observed in overweight and obese people seem to play an important role in the pathophysiology of CVD including AF. The aim of this review was to describe the link between adipose tissue and cardiovascular risk and, specifically, AF.

Key-words: Adipose tissue, adipokines, cardiovascular risk, atrial fibrillation.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: e1-e88.
2. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1565-72.
3. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63: 250-9.
4. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161: 31-40.
5. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 762-78.
6. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwe K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism* 2013; 62: 1513-21.
7. Northcott JM, Yeganeh A, Taylor CG, Zahradka P, Wigle JT. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2012; 90: 1029-59.
8. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2013; 216: T17-36.
9. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 27-35.
10. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.

11. 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: 1455-61.
12. Frystyk J, Berne C, Berglund L, Jensevik K, Flyvbjerg A, Zethelius B. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 571-6.
13. Azizi Ghanbari A, Dorr R, Spitzer S, et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 452-8.
14. Yin WH, Wei J, Huang WP, Chen JW, Young MS, Lin SJ. Prognostic value of circulating adipokine levels and expressions of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure. *Circ J* 2012; 76: 2139-47.
15. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 185-94.
16. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 725-32.
17. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease--KOZANI STUDY. *Transl Res* 2010; 155: 238-46.
18. Sanidas E, Tsakalis K, Papadopoulos DP, et al. The impact of apelin and relaxin plasma levels in masked hypertension and white coat hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018.
19. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 355-60.
20. Duan XY, Xie PL, Ma YL, Tang SY. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino Acids* 2011; 41: 1223-31.
21. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 37.
22. Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, et al. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 84.
23. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 21-5.
24. Lu LF, Wang CP, Yu TH, et al. Interpretation of elevated plasma visfatin concentrations in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cytokine* 2012; 57: 74-80.
25. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; 282: 28175-88.
26. Maghsoudi Z, Kelishadi R, Hosseinzadeh-Attar MJ. The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10: S43-6.
27. Lehrke M, Becker A, Greif M, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 339-44.
28. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J* 2015; 79: 495-502.
29. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2263-70.
30. Antonopoulos AS, Antoniadis C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol* 2017; 595: 3907-17.
31. Berkovitch A, Kivity S, Klempfner R, et al. Body mass index and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged adults. *Am Heart J* 2016; 173: 41-8.
32. Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. What do we currently know about metabolic syndrome and atrial fibrillation? *Clin Cardiol* 2013; 36: 654-62.
33. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* 2017; 38: 1294-1302.