

Received: 13.11.2018
Accepted: 05.06.2019
Published: 24.10.2019

Sarkopenia i profil miokinowy czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych?

Sarcopenia and myokines profile as risk factors in cardiovascular diseases?

Mariusz Ciołkiewicz, Anna Kuryliszyn-Moskal, Anna Hryniewicz, Karol Kamiński

Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska

Streszczenie

Mięśnie szkieletowe i substancje uwalniane przez nie podczas wysiłku fizycznego (miokiny) w istotny korzystny sposób wpływają na funkcjonowanie organizmu. Miokiny (uwalniane również przez mięsień sercowy), wspólnie z hepatokinami i adipokinami, odgrywają istotną rolę nie tylko w metabolizmie energetycznym, ale wpływają również m.in. na funkcję układów krążenia, nerwowego, modulację stanu zapalnego i aterogenezę. W warunkach patologicznych, związanych z obecnością chorób przewlekłych, przewlekłego stanu zapalnego, małą aktywnością fizyczną, długotrwałym unieruchomieniem, dochodzi do zmniejszenia masy i siły mięśniowej (sarkopenia) oraz zmiany profilu uwalnianych miokin. Występowanie sarkopenii jest związane z niekorzystnym przebiegiem procesu starzenia się, prowadzącym częściej do niepełnosprawności i wielochorobowości. W wyniku sarkopenii rozwija się zespół kruchości, który nie tylko pogarsza rokowanie w przebiegu wielu chorób, ale zwiększa również ryzyko wykonywanych procedur medycznych. Sarkopenia i niekorzystny profil miokinowy wydają się modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a wpływ na nie może się wiązać z poprawą stanu funkcjonalnego i rokowania pacjentów. Jedną z istotnych interwencji poprawiających funkcję mięśni i profil uwalnianych miokin, oprócz leczenia żywieniowego i farmakoterapii, jest regularny wysiłek fizyczny, będący składową rehabilitacji kardiologicznej. W artykule omówiono najnowsze badania dotyczące związku sarkopenii i profilu uwalnianych miokin z występowaniem i przebiegiem chorób sercowo-naczyniowych, takich jak przewlekła niewydolność serca, choroba wieńcowa, miażdżycza tętnic szyjnych czy udar niedokrwienny mózgu.

Słowa kluczowe:

sarkopenia • miokiny • zespół kruchości • choroby sercowo-naczyniowe

Summary

Skeletal muscles and substances released during physical activity (myokines) have a beneficial influence on the functioning of the organism. Myokines (released also by myocardium) together with hepatokines and adipokines play an important role not only in energetic metabolism, but they also influence, among others, the function of the circulatory and nervous systems, modulation of inflammatory state and atherogenesis. Under pathological conditions connected with the presence of chronic diseases, chronic inflammatory state, low physical activity, long-term immobility the following consequences are observed: reduction of muscle mass and strength (sarcopenia) and changed profile of released myokines. The incidence of sarcopenia is connected with an unfavorable course of the aging process, often leading to disability and multiple morbidities. Sarcopenia can also lead to frailty syndrome, which not only worsens the prognosis of various diseases, but it can also increase the risk of medical procedures. Sarcopenia and adverse

	myokine profile are modifiable risk factors of cardiovascular diseases and affecting them may improve functional status and prognosis. An important intervention to improve muscles function and myokine profile, apart from nutritional treatment and pharmacotherapy, is regular physical activity as a component of cardiac rehabilitation. In our paper we focused on a review of the newest research regarding the association of sarcopenia and the profile of released myokines with incidence and course of cardiovascular diseases such as chronic heart failure, coronary artery disease, carotid artery atherosclerosis or ischemic cerebral stroke.
Keywords:	sarcopenia • myokines • frailty syndrome • cardiovascular diseases
GICID	01.3001.0013.5442
DOI:	10.5604/01.3001.0013.5442
Word count:	4731
Tables:	3
Figures:	–
References:	95

Adres autora: dr n. med. Mariusz Ciolkiewicz, Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-089 Białystok; e-mail: mariusz.ciolkiewicz@umb.edu.pl

WSTĘP

W warunkach fizjologicznych prawidłowy metabolizm energetyczny organizmu jest związany z równowagą między magazynowaniem i wydatkowaniem energii, procesami anabolicznymi i katabolicznymi. Główną rolę w prawidłowym metabolizmie odgrywają: tkanka tłuszczowa, wątroba i mięśnie szkieletowe, które tworzą sieć wzajemnych oddziaływań, regulowaną przez wpływ układu nerwowego, zarówno ośrodkowego (ośrodek głodu i sytości), jak i autonomicznego (układ współczulny i przywspółczulny). Oprócz znanych hormonów wpływających na metabolizm, takich jak: insulina, androgeny, glukagon, adrenalina, kortyzol czy hormon wzrostu (GH), za regulację metaboliczną odpowiadają także organokiny. Organokiny są substancjami o działaniu auto-, para- i endokrynnym, wydzielanymi przez tkankę tłuszczową (adipokiny), wątrobę (hepatokiny) i mięśnie szkieletowe (miokiny) [18].

Mięśnie szkieletowe odpowiadają za wydatkowanie energii i jej magazynowanie pod postacią glikogenu i białek. Wytwarzają około 300 miokin odpowiedzialnych za regulację metabolizmu, angiogenezę, miejscowego i uogólnionego stanu zapalnego, funkcję mózgu, stan układu sercowo-naczyniowego i proces starzenia się.

Aktywność fizyczna związana z pracą mięśni szkieletowych powoduje wytworzenie korzystnego profilu miokin. Podczas wysiłku fizycznego są wydzielane substancje powodujące tworzenie, przerost i regenerację włókien mięśniowych (interleukiny: IL-4, -6, -7, -15), insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 (insulin-like growth factor), neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego BDNF (brain-derived neurotrophic factor), czynnik wzrostu fibroblastów 2 FGF2 (fibroblast growth

factor), wydzielane kwaśne białko bogate w cysteinę SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine). Korzystny profil metaboliczny wiąże się z wytwarzaniem substancji wpływających na lipolizę i beta-oksydację (IL-6, IL-15, BDNF, kwas β -aminoizomasłowy BAIBA (β -aminoisobutyric acid), iryzyna, mionektyna), wychwyt i metabolizm glukozy (IL-6, -13), folistatynopodobne białko 1 FSTL-1 (follistatin-related protein 1), czynnik wzrostu fibroblastów 21 FGF21 – fibroblast growth factor 21), angiogenezę (IL8, CXCR2 – C-X-C chemokine receptor type 2) i rewaskularyzację (FSTL1) [14, 38, 78]. Wytwarzane podczas wysiłku fizycznego miokiny usprawniają metabolizm lipidów i węglowodanów w tkance tłuszczowej i wątrobie. Miokiny, takie jak: IL-6, -8, -15, BDNF, czynnik hamujący białaczkę LIF (leukaemia inhibitory factor) w istotny sposób wpływają na modulację stanu zapalnego. Natomiast brak aktywności fizycznej jest związany z niekorzystnym profilem miokinowym i wytwarzaniem czynników, takich jak miostatyna, niekorzystnie wpływających na funkcję mięśni. O ile stosunkowo dobrze poznano rolę adipokin i hepatokin w regulacji metabolizmu, modulacji stanu zapalnego i aterogenezie, o tyle rola miokin jest przedmiotem badań zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych [72].

Zaburzenie równowagi metabolicznej może prowadzić do stanów patologicznych: nadwagi i otyłości związanej z nadmierną podażą energii albo do niedożywienia i kacheksji. Oba stany wiążą się z aktywacją cytokin prozapalnych, uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego, przedwczesną miażdżycą, zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i gorszym rokowaniem. Dobrze poznano i opisano patogenetyczną rolę otyłości typu brzusznej i cukrzycy typu 2 w rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych. Jednak pacjenci z prawidłową lub obniżoną masą ciała mają gorsze rokowanie w przy-

padku wykonywania zabiegów kardiochirurgicznych (większy wskaźnik śmiertelności wewnątrzszpitalnej i w ciągu 30 dni po zabiegu) [13, 55].

Paradoks lepszego rokowania pacjentów otyłych opisano także w przypadku ostrych zespołów wieńcowych (mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) [62], niewydolności serca (mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych) [64] i przewlekłej choroby nerek (mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych) [65]. W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zespół MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis – niedożywienie, zapalenie, miażdżyca) odgrywa istotną rolę patogenetyczną i wiąże się z większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trzyletniej obserwacji pacjentów poddawanych hemodializie [80].

SARKOPENIA

U chorych ze zmniejszoną masą ciała często występuje sarkopenia – po raz pierwszy opisana przez Rosenberga w 1997 r. [73]. Sarkopenia jest związanym ze starzeniem się organizmu procesem, w którym dochodzi do zmniejszenia masy i siły mięśniowej mięśni poprzecznie prążkowanych [56]. Pierwotna sarkopenia towarzysząca starzeniu się organizmu może dotyczyć nawet 30% osób w starszym wieku. Głównymi jej przyczynami jest mała aktywność fizyczna i zmiany hormonalne związane ze zmniejszonym anabolizmem (niedobór androgenów, estrogenów, hormonu wzrostu, IGF-1, witaminy D). W badaniach na zwierzętach wykazano udział układu renina-angiotensyna w patogeniezie sarkopenii [24]. Duże stężenia natywnego parathormonu (iPTH- intact parathyroid hormone) u pacjentów geriatrycznych z sarkopenią wiązały się z obecnością przerostu lewej komory [16].

Sarkopenia wtórna współistniejąca z innymi chorobami takimi jak: przewlekła niewydolność serca, choroba nowotworowa, przewlekła choroba nerek, reumatoidalne zapalenie stawów, jest następstwem przewlekłego stanu zapalnego i wzmoczonego katabolizmu.

Sarkopenia i zespół kruchości

Utrata masy i siły mięśniowej jest istotna w patogeniezie zespołu kruchości (FS – frailty syndrome). Zespół kruchości jest zespołem klinicznym, związanym ze zmniejszeniem rezerw czynnościowych i brakiem odporności na czynniki stresogenne, będącym następstwem obniżonej wydolności różnych narządów i układów, cechującym się wielosystemową dysregulacją, ograniczoną zdolnością utrzymania homeostazy organizmu, zaburzeniami endokrynologicznymi i pracy układu immunologicznego [31]. Zespół kruchości wiąże się z przewlekłym procesem zapalnym, negatywnie wpływającym na układ sercowo-naczyniowy, nerwowy, hormonalny, hematopoetyczny, mięśniowo-szkieletowy, powodującym utratę masy mięśniowej, obniżenie aktywności fizycznej, niedokrwistość, wysokie ryzyko upadków, zaburzenie zdolności poznawczych, podatność

na infekcje. Wiąże się z częstymi hospitalizacjami, niepełnosprawnością, zależnością od osób trzecich i instytucji, a także zwiększonym ryzykiem zgonu [31].

Klasycznie zespół kruchości oceniany jest w oparciu o definicję Fried i wsp. [31]; do rozpoznania konieczne jest występowanie 3 z 5 kryteriów, obecność 1–2 świadczy o zagrożeniu wystąpieniem tego zespołu (pre-frail):

- niezamierzona utrata masy ciała o co najmniej 4,5 kg w ciągu ostatniego roku,
- mała aktywność fizyczna,
- spowolnienie chodu,
- zmniejszona siła mięśniowa,
- subiektywne odczucie wyczerpania, zmęczenia, mała wytrzymałość.

Niektórzy autorzy proponują wspólną patogenezę zespołu kruchości i niewydolności serca związaną z działaniem cytokin prozapalnych i występowaniem sarkopenii [7].

Otyłość sarkopeniczna

Niezwykle niekorzystną z metabolicznego punktu widzenia jest otyłość sarkopeniczna (sarcopenic obesity – SOB), w której otyłości brzusznej i cukrzycy typu 2 towarzyszy utrata masy i siły mięśniowej (sarkopenia). Oprócz działania adipokin i cytokin prozapalnych wydzielanych przez tkankę tłuszczową, otyłość sarkopeniczna jest spowodowana ektopową akumulacją tłuszczu w mięśniach szkieletowych, zaburzającą działanie mitochondriów i beta-oksydację, zwiększającą insulinooporność, wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i prozapalnych miokyn, powodujących auto/parakrynną dysfunkcję miocytów i utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego [49].

Sarkopenia a kacheksja

W przebiegu niektórych chorób, szczególnie w przewlekłej niewydolności serca, sarkopenia wtórna może współistnieć z utratą tkanki tłuszczowej i poprzedzać wystąpienie kacheksji. Różnice między sarkopenią i kacheksją przedstawiono w tabeli 1.

DIAGNOSTYKA SARKOPENII

Dwie najczęściej stosowane metody do oceny masy mięśniowej to metody: dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA, DEXA = dual energy X-ray absorptiometry) i bioimpedancji elektrycznej (BIA = bioimpedance analysis) [40]. W tabeli 2 zawarto najczęściej stosowane wskaźniki służące do oceny masy mięśniowej.

Najczęściej stosowanym wskaźnikiem rekomendowanym przez międzynarodowe towarzystwa do diagnostyki sarkopenii jest ALM, który służy do zdefiniowania małej masy mięśniowej w młodej i starszej populacji. Po raz pierwszy punkty odcięcia dla niskiej masy mięśniowej i wskaźnika ALM, opisali Baumgartner i wsp. [6]. Zaproponowali

Tabela 1. Różnicowanie między sarkopenią i kachekcją [1]

	Sarkopenia	Kacheksja
Definicja	Masa mięśniowa <2SD dla młodej, zdrowej populacji, zmniejszona siła mięśniowa	Utrata masy ciała >5% w ciągu 6 miesięcy
Mechanizm	Starzenie się/patologia	Patologia
Schorzenia współistniejące	+/-	+++
Ograniczenie funkcjonowania	++	+++
Zapalenie	-	++
Tkanka tłuszczowa	↑	↓
Degradacja białek	-/+	+++
Wydatek energetyczny w spoczynku	↓	↑
Utrata apetytu	+	++

odjęcie dwóch odchyłeń standardowych (-2SD) od średniej dla wskaźnika ALM, uzyskanej w badaniu populacji młodych zdrowych osób i ustalili punkty odcięcia dla niskiej masy mięśniowej na 7,26 kg/m² dla mężczyzn i 5,45 kg/m² dla kobiet. Badanie dotyczyło populacji amerykańskiej, uważa się, że te punkty odcięcia mogą nie być odpowiednie dla populacji innych krajów i należy je ustalić w oparciu o odrębne badania. Dla przykładu ustalono je w Europie dla takich krajów jak: Włochy [19], Francja [85] i Hiszpania [57].

Obecnie najważniejsze gremia zajmujące się problemem sarkopenii zalecają do pełnej oceny nie tylko wykazanie małej masy mięśniowej, ale ocenę siły mięśniowej – ze wskazaniem na analizę prędkości chodu i siły uścisku dłoni z użyciem dynamometru.

Europejska Grupa Robocza ds. Sarkopenii u Osób Starszych (The European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) zaleca początkowo w przypadku diagnostyki sarkopenii bezpośrednią (pomiar siły uścisku dłoni z użyciem dynamometru ręcznego) lub pośrednią (oszacowanie sprawności fizycznej z zastosowaniem testów funk-

cjonalnych) ocenę siły mięśniowej [22]. Według EWGSOP sarkopenię rozpoznaje się u pacjentów z małą masą mięśniową i małą siłą mięśniową lub niewielką sprawnością fizyczną. Jeśli pacjent ma tylko małą masę mięśniową rozpoznaje się presarkopenię, a gdy obecne są wszystkie 3 kryteria jednocześnie (mała masa mięśniowa, siła mięśniowa i niewielka sprawność fizyczna) – ciężką sarkopenię.

Początkowo ocenia się prędkość chodu na odcinku 4 metrów, jeśli wynosi więcej niż 0,8 m/s, świadczy o normie. Zaleca się wtedy ocenę siły mięśniowej przez pomiar siły uścisku dłoni z użyciem dynamometru ręcznego, uzyskany wynik w normie (powyżej 30,0 kg dla mężczyzn i powyżej 20,0 kg dla kobiet) wyklucza sarkopenię [22].

Jeśli prędkość chodu w pierwszym etapie wynosi nie więcej niż 0,8 m/s można pominąć ocenę siły uścisku dłoni i przejść do oceny masy mięśniowej, jej niski poziom, potwierdza rozpoznanie sarkopenii [22].

Swoj algorytm zaleca Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Sarkopenii (The International Working Group of Sar-

Tabela 2. Wskaźniki oceniające masę mięśniową

Wskaźnik	Opis
ALM (Appendicular Lean Mass Index)	iloraz całkowitej beztłuszczowej masy kończyn i kwadratu wysokości ciała [kg/m ²], zaleca się ustalenie punktów odcięcia dla poszczególnych krajów
MMI (Muscle Mass Index)	iloraz całkowitej masy mięśni szkieletowych (SMM – skeletal muscle mass) i kwadratu wysokości – kg/m ² , do wyliczenia całkowitej masy mięśni szkieletowych (SMM) stosuje się wzór Kima $SMM (kg) = (1,13 \times ALM) - (0,02 \times \text{wiek}) + (0,61 \times \text{płeć}) + 0,97$ ALM (Appendicular Lean Mass) – beztłuszczowa masa kończyn, płeć: 0 dla kobiet i 1 dla mężczyzn punkty odcięcia dla mężczyzn <8,6 kg/m ² , dla kobiet <6,2 kg/m ²
FFMI (Fat-Free Mass Index)	iloraz beztłuszczowej masy ciała do kwadratu wysokości ciała – kg/m ²
SMI (Skeletal Muscle Index)	iloraz całkowitej masy mięśni szkieletowych (SMM) do masy ciała x 100%, punkty odcięcia dla mężczyzn <34,4%, dla kobiet <26,6%

copenia – IWGS) [30]. W pierwszym etapie na dystansie 4 metrów ocenia się prędkość chodu, jeśli wynosi mniej niż 1 m/s, należy ocenić masę mięśniową wskaźnikiem ALM z wykorzystaniem punktów odcięcia, ustalonych przez Newmana i wsp. [61]. Punktem odcięcia jest masa mięśniowa poniżej 20 percentyla dla młodych, zdrowych osób dorosłych, wartości te wynoszą 7,23 kg/m² dla mężczyzn i 5,67 kg/m² dla kobiet (DEXA) [30, 61].

Towarzystwo ds. Sarkopenii, Wyniszczenia i Zaburzeń Wyniszczających (The Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders – SCWD) do opisu sarkopenii wprowadziło nowe określenie: sarkopenii z ograniczoną mobilnością (sarcopenia with limited mobility). Powinno się go używać wobec wszystkich osób z sarkopenią, które wymagają interwencji terapeutycznej. Sarkopenię z ograniczoną mobilnością należy rozpoznać u osób starszych, które w 6-minutowym teście chodu przeszły poniżej 400 metrów lub których prędkość chodu na dystansie 4 metrów wynosi nie więcej niż 1 m/s [59].

SARKOPENIA A CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

Wykazano korelację między utratą masy mięśniowej a występowaniem udarów mózgu u mężczyzn [66], natomiast prawidłowa masa mięśniowa zmniejsza ryzyko wystąpienia udarów niedokrwiennych mózgu [58]. Nie przebadano takiej zależności w stosunku do zawału mięśnia sercowego.

Udowodniono, iż zmniejszenie masy mięśniowej wiąże się z gorszym rokowaniem i częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z bezobjawową przewlekłą chorobą nerek. W obserwacji trwającej 3,2 roku występowały prawie 4-krotnie częściej u pacjentów z niższą masą mięśniową w porównaniu z chorymi z prawidłową masą mięśniową [44]. Campos i wsp. wykazali, iż sarkopenia, a nie nadmierna masa ciała związana była z obecnością subklinicznej miażdżycy tętnic wieńcowych i/lub dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u osób w wieku powyżej 80 roku życia [11].

W badaniach Goel i wsp., dotyczących osób powyżej 65. r.ż., poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI), chorzy z małym wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) oraz prawidłowym BMI i niskim stężeniem kreatyniny, odzwierciedlającym małą masę mięśniową, cechowali się wyższą śmiertelnością ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych [39].

Sarkopenia występuje u 20–47% chorych z niewydolnością serca, wiąże się z większym stopniem niesprawności i gorszym rokowaniem w przebiegu choroby [75]. W obserwacji trzyletniej w grupie pacjentów z małą masą mięśniową wykazano większe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, konieczności wykonania przeszczepu serca, wystąpienia zawału mięśnia sercowego czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca [84]. Uważa się, że sarkopenia jest wstępem do kacheksji występującej u 10% chorych z przewlekłą nie-

wydolnością serca [79]. Procesy, takie jak: dysfunkcja mitochondriów, odkładanie w obrębie włókien mięśniowych tłuszczu i tkanki łącznej, denerwacja włókien mięśniowych typu szybkiego, apoptoza miocytów, działanie cytokin prozapalnych, wzmożony katabolizm, niedożywienie i utrata apetytu, mała aktywność fizyczna i unieruchomienie nasilają sarkopenię, a dodatkowo wpływ peptydów natriuretycznych i katecholamin powoduje lipolizę, utratę tkanki tłuszczowej i kacheksję w przebiegu zaawansowanej przewlekłej niewydolności serca [87].

Wykazano wartość prognostyczną oszacowania sarkopenii na podstawie pomiaru beztłuszczowej masy ciała jako pochodnej wydalania kreatyniny z moczem u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. W badaniach Narumi i wsp. w obserwacji trwającej średnio 10,7 miesiąca, mniejsza beztłuszczowa masa ciała wiązała się z gorszym rokowaniem i częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym zgon z powodu progresji przewlekłej niewydolności serca, nagły zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego, ponowna hospitalizacja z powodu zaostżenia niewydolności serca [60].

SKRYNING W KIERUNKU SARKOPENII

Z powodu pogorszenia stanu czynnościowego i gorszego rokowania zaleca się badania przesiewowe w kierunku sarkopenii w wybranych grupach pacjentów. Wskazania do ich wykonania przedstawiono w tabeli 3.

Postępowanie w sarkopenii

Współczesne podejście do leczenia chorób układu krążenia bazuje na identyfikacji czynników ryzyka i stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, aby zminimalizować oddziaływania modyfikowalnych czynników ryzyka, a to zmniejsza częstotliwość występowania ostrych schorzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu. Postępowanie w sarkopenii polega na odpowiednio wdrażanym u pacjenta wysiłku fizycznym, szczególnie z elementami treningu oporowego oraz prawidłowym leczeniu żywieniowym; oba postępowania są istotnym elementem rehabilitacji kardiologicznej. W sarkopenii stosuje się także leczenie farmakologiczne takie jak: analogi greliny, hormon wzrostu, androgeny, selektywne modulatory receptorów androgenowych czy inhibitory miostatyny [20].

ZNACZENIE WYBRANYCH MIOKIN W CHOROBAH SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Profil miokinowy w istotny sposób wpływa na funkcję układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, modulację stanu zapalnego i aterogenezę. W rozdziale omówiono wybrane miokiny, do których dostępne są dane z badań naukowych, wskazujące na ich rolę w ocenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Tabela 3. Wskazania do badania przesiewowego w kierunku sarkopenii

Chorzy >60 (65) r.ż.
Osoby długotrwale unieruchomione
Osoby niemogące wstać z pozycji siedzącej bez pomocy
Wywiad niezamierzonej utraty masy ciała >5%
Zauważalne przez inne osoby lub chorego zmniejszenie aktywności, siły, sprawności funkcjonalnej
Powtarzające się upadki
Pacjenci hospitalizowani, okres po wypisie ze szpitala
Choroby współistniejące związane z utratą masy mięśniowej (cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, POCHP, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba nowotworowa)
Szybkość chodu na dystansie 4 m <0,8 m/s

wg [1] modyfikacja własna

Miostatyna

Istotną rolę w rozwoju sarkopenii odgrywa miostatyna, która jest cytokiną należącą do rodziny TGF- β (transforming growth factor β) hamującą syntezę białek mięśniowych i wzrost mięśni szkieletowych. Uważa się, iż miostatyna odgrywa istotną rolę w patogenezie sarkopenii w przebiegu otyłości i cukrzycy typu 2 [21].

Wykazano, iż zwiększona ekspresja miostatyny w kardiomiocytach powodowała włóknienie śródmiąższowe w mięśniu sercowym, prowadząc do jego dysfunkcji [8], a w modelu mysim niewydolności serca miostatyna uwalniana z komórek mięśnia serca była związana z zanikiem mięśni szkieletowych [46]. Po indukowanym u 8-tygodniowych myszy zawale serca obserwowano wzmożoną ekspresję miostatyny w mięśniu sercowym, a jej wpływ związany z degradacją białek i zanikiem mięśni szkieletowych, utrzymywał się do 2 miesięcy po zawale [15]. Wykazano zmniejszoną ekspresję miostatyny w mięśniu sercowym szczerów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, przerostem mięśnia sercowego i niewydolnością serca [23]. W badaniach na myszach pozbawionych genu kodującego miostatynę wykazano zwiększenie masy mięśniowej, zmniejszenie zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej, a także poprawę funkcji skurczowej lewej komory i funkcji wazodylatacyjnej w obrębie mikrokrążenia wieńcowego i w mięśniach [10]. W eksperymentalnym modelu zawału mięśnia sercowego u myszy pozbawionych genu kodującego miostatynę w 28-dniowej obserwacji wykazano lepszą frakcję wyrzutową, mniejsze nasilenie włóknienia w obrębie mięśnia serca oraz mniejszą śmiertelność w porównaniu do dzikich myszy [54].

W schyłkowej niewydolności serca mięsień sercowy wytwarza miostatynę, co jest szczególnie stwierdzane u kobiet [47]. W badaniach dotyczących drugiej fazy rehabilitacji kardiologicznej przeprowadzanej z zastosowaniem treningu aerobowego i oporowego, trwającego 3–6 miesięcy u pacjentów z chorobą wieńcową po zawale mięśnia sercowego leczonych za pomocą przez-skórnych

interwencji wieńcowych, nie wykazano różnic stężeń miostatyny, między grupą rehabilitowaną a grupą niepodlegającą interwencji [41].

Jednym z nielicznych doniesień wskazujących na pozytywną rolę miostatyny jest praca Furihaty i wsp., w której wykazano istotne zmniejszenie stężeń miostatyny w surowicy krwi pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, związane ze znacznym zanikiem mięśni kończyn dolnych. Autorzy uważali, że miostatyna wpływa na zachowanie masy i siły mięśniowej w przewlekłej niewydolności serca [36].

Utrata masy i siły mięśniowej w wyniku udaru mózgu wiąże się z pogorszeniem stanu funkcjonalnego i gorszymi wynikami rehabilitacji. W badaniach Desgeorges i wsp. wykazano w modelu mysim udaru niedokrwiennego mózgu wzmożoną ekspresję miostatyny w mięśniach szkieletowych, zarówno po stronie dotkniętej niedowładem, jak i po stronie przeciwnej, a podanie inhibitora miostatyny w dniu udaru, 3., 7. i 10. dobie po udarze wiązało się z mniejszą utratą masy ciała, większą siłą mięśniową i lepszą funkcją motoryczną [25, 26].

W badaniu obejmującym 15 pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu wykonywany 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni trening oporowy, był związany z większą siłą mięśniową i objętością mięśni uda, zmniejszoną wewnątrzmięśniową akumulacją lipidów, a także zmniejszeniem ekspresji mRNA miostatyny w biopsji mięśni obszernych bocznych uda, szczególnie uwydawnionym w kończynie niedowładnej w porównaniu z kończyną zdrową (49 vs 27%). Tuż po udarze, przed treningiem oporowym ekspresja mRNA miostatyny była szczególnie wyrażona w mięśniu kończyny niedowładnej w porównaniu do kończyny zdrowej (różnica rzędu 40%) [74].

Większość autorów wskazuje na niekorzystną rolę miostatyny w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych, a jej wzmożona ekspresja wiąże się z gorszym rokowaniem. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują

rują, iż zahamowanie działania miostatyny wydaje się nową, obiecującą strategią postępowania u chorych z pozawałową niewydolnością serca czy po udarze niedokrwiennym mózgu.

Iryzyna

Inną miokina, której zaburzenie wydzielania może się wiązać z rozwojem insulinooporności jest iryzyna. Iryzyna (nazwa pochodzi od greckiej bogini Iris) jest 112-aminokwasowym peptydem, powstającym w wyniku rozpadu białka błonowego FNDC5 (białko 5 domeny fibronektyny typu III – fibronectin type III domain-containing protein 5), powodującym przemianę tkanki tłuszczowej żółtej w brunatną, zwiększoną oksydację lipidów i termogenezę, zwiększenie liczby mitochondriów w miocytach i adipocytach oraz działanie przeciwzapalne [86].

Iryzyna usprawnia metabolizm glukozy, poprawia profil lipidowy, jej stężenie rośnie w otyłości, a zmniejsza się w cukrzycy typu 2 [68]. Insulinooporność w mięśniach szkieletowych może zmieniać ekspresję i wydzielanie iryzyny, co zaburza gospodarkę lipidową i węglowodanową prowadząc do mechanizmu błędnego koła [37].

W badaniach doświadczalnych iryzyna zmniejszała ekspresję miostatyny, a zwiększała ekspresję troponiny C i T2D w mięśni sercowym i mięśniach szkieletowych. Podaż iryzyny zwiększała objętość rozkurczową, częstość rytmu serca i rzut serca, a zablokowanie jej działania miało efekt przeciwny [81]. W modelu eksperymentalnym obserwowano, iż mięsień sercowy wytwarza większe ilości iryzyny niż mięśnie szkieletowe [5].

Wykazano wpływ iryzyny na wzrost stymulacji przywspółczulnej przez aktywację jądra dwuznacznego (nucleus ambiguus) i nerwu błędnego, co powodowało bradykardię u badanych szczurów [9]. W innych badaniach przeprowadzanych na szczurach podanie iryzyny zmniejszało ciśnienie tętnicze krwi u osobników z nadciśnieniem tętniczym przez poprawę funkcji śródbłonna i wytwarzanie tlenku azotu [32]. Podobną poprawę funkcji śródbłonna aorty pod wpływem iryzyny obserwowano w badaniach na otyłych myszach [42].

W badaniach na szczurach obserwowano różnice w działaniu podawanej domózgowo do komory trzeciej i obwodowo iryzyny. Podawana domózgowo aktywowała jądra podwzgórzowe i zwiększała ciśnienie tętnicze i kurczliwość mięśnia sercowego, a obwodowo – obniżała ciśnienie tętnicze zarówno u osobników normotensyjnych jak i z nadciśnieniem tętniczym [93].

Korzystny wpływ wysiłku fizycznego na funkcję ośrodkowego układu nerwowego może być częściowo związany z działaniem iryzyny. Wpływa nie tylko na funkcję serca, wydatkowanie energii, ale także reguluje różnicowanie i proliferację neuronów, wpływa pozytywnie

na pamięć i uczenie się [69, 94]. Podanie iryzyny do komory trzeciej mózgu zwiększało przejściowo aktywność ruchową u szczurów [94].

Miostatyna zmniejsza wydzielanie iryzyny, nasilając insulinooporność i uaktywniając stan zapalny, a zahamowanie działania miostatyny przez zwiększenie działania iryzyny poprawiało tolerancję glukozy, zmniejszało migrację makrofagów i ekspresję cytokin prozapalnych w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej, powodowało przemianę tkanki tłuszczowej żółtej w brunatną, oksydację kwasów tłuszczowych i wzrost wydatkowania energii u otyłych myszy karmionych dietą wysokotłuszczową [27].

W modelu mysim iryzyna istotnie zmniejszyła nasilenie miażdżycy tętnic szyjnych u myszy pozbawionych apolipoproteiny E przez nasilenie proliferacji komórek śródbłonna [95].

Stwierdza się neuroprotekcijną rolę iryzyny w eksperymentalnym modelu udaru niedokrwiennego mózgu [53, 67], jak również działanie kardioprotekcyjne w doświadczalnym modelu zawału mięśnia sercowego [88]. Wykazano również ochronną rolę iryzyny w poreperfuzyjnym uszkodzeniu płuc [17].

Iryzyna wytwarzana w mięśni sercowym zmniejsza syntezę adenosyno-trifosforanu (ATP), zwiększa wytwarzanie ciepła. W eksperymentalnym modelu mysim zawału serca doszło do zmniejszenia stężenia iryzyny w ciągu pierwszej doby zawału w porównaniu z grupą kontrolną z minimum w czasie 2 h i ponownym wzrostem po 6 h [50]. W badaniu Aydin i wsp. wykazano, że po zawale serca, odwrotnie niż w przypadku markerów martwicy mięśnia serca, stężenie iryzyny w surowicy i ślinie zmniejszało się w ciągu 48 h w porównaniu do grupy kontrolnej, a następnie rosło w 72 h [4].

Emanuelle i wsp. stwierdzili stężenia iryzyny najwyższe u zdrowych stulatków, w porównaniu ze zdrowymi młodymi osobnikami, najniższe u młodych osób, które przeżyły zawał serca, co może sugerować udział iryzyny w tzw. zdrowym starzeniu się i protekcyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [29].

Wykazano wzmożoną ekspresję, korelującą z wydolnością fizyczną, prekursora iryzyny FNDC5 w bioptatach mięśni szkieletowych uzyskanych po aeorobowym treningu fizycznym u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową [51].

U chorych z ostrą niewydolnością serca stężenia iryzyny w czasie ostrego incydentu były znacząco podwyższone i zmniejszały się podczas rocznej obserwacji. Co więcej, wysokie stężenia iryzyny miały wartość predykcyjną i wiązały się ze zwiększoną roczną śmiertelnością ogólną w badanej grupie chorych [77].

Obniżone stężenia iryzyny przy przyjęciu do szpitala wiązały się z gorszym 3-miesięcznym rokowa-

niem u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu w zakresie stanu funkcjonalnego (powyżej 2 punktów w zmodyfikowanej skali Rankina, chorzy z co najmniej umiarkowaną niepełnosprawnością), a dodanie stężeń iryzyiny do modelu czynników ryzyka zwiększało predykcyjność w zakresie złego rokowania i śmiertelności (zgony z jakiegokolwiek przyczyny występujące w okresie 3 miesięcy po udarze) [89].

Stężenia iryzyiny u chorych z zawałem serca i stabilną chorobą wieńcową poddawanych PCI były niższe w porównaniu do grupy kontrolnej bez istotnych zmniejszeń w tętnicach wieńcowych. Wiązało się to ze stopniem nasilenia zmian w tętnicach wieńcowych, a więc zależały od zaopatrzenia mięśnia serca w krew [2].

Wyższe stężenia iryzyiny nie wiązały się ze wzrostem ryzyka ostrych zespołów wieńcowych u zdrowych osób, natomiast były związane z rozwojem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych MACE (major adverse cardiovascular events) u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową po przeszskórnych interwencjach wieńcowych (PCI) [3]. U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bardziej nasilone zmiany w tętnicach wieńcowych (SYNTAX score nie mniej niż 23) były związane ze znacząco niższymi stężeniami iryzyiny w surowicy krwi w porównaniu z chorymi z mniej nasilonymi zmianami (SYNTAX score mniej niż 23) i bez zmian w tętnicach wieńcowych. Różnice między wszystkimi grupami były statystycznie istotne [28].

W badaniach Sesti i wsp. wykazano dodatnią korelację wyższych stężeń iryzyiny z występowaniem insulinooporności i zwiększoną grubością kompleksu intima-media (IMT – intima-media thickness) tętnic szyjnych u dorosłych osób bez cukrzycy, co sugeruje zwiększone uwalnianie przez tkankę mięśniową/tłuszczową w odpowiedzi na pogarszającą się tolerancję glukozy lub kompensacyjny wzrost stężeń iryzyiny celem przeciwdziałania zjawiska oporności na iryzyinę [76].

Wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują na korzystny wpływ iryzyiny na układ sercowo-naczyniowy, a istotne zmiany jej stężeń (niższe stężenia, jak również wysokie stężenia, prawdopodobnie w mechanizmie oporności na iryzyinę) wiązały się z niekorzystnym rokowaniem zarówno w stabilnych, jak i ostrych schorzeniach sercowo-naczyniowych.

Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego BDNF

Wpływ iryzyiny na mózg jest częściowo związany ze wzmożoną ekspresją neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego BDNF (brain-derived neurotrophic factor). BDNF jest czynnikiem wytwarzanym w zakrębie zębatym hipokampa w odpowiedzi na działanie miokiny wydzielanych podczas wysiłku fizycznego. Zależność między wzrostem aktywności fizycznej i zdolnościami poznawczymi jest znana od wieków. Wysiłek fizyczny jest skuteczną metodą poprawy funkcji poznawczych

u pacjentów w każdym wieku, a zwłaszcza u osób starszych, podatnych na rozwój chorób neurodegeneracyjnych. Związana z wysiłkiem fizycznym poprawa funkcji układu sercowo-naczyniowego i immunologicznego oraz wydzielanie miokiny i BDNF korzystnie wpływały na funkcję mózgu [69].

BDNF należy do rodziny neurotrofin (NT) – czynników odpowiedzialnych za przeżycie neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. BDNF odpowiada za rozwój mózgu w tym różnicowanie, migrację neuronów, arboryzację dendrytów, tworzenie synaps i zjawisko plastyczności mózgu. Odpowiada także za czynność hipokampa, uczenie się i pamięć, odczucie lęku, wrażliwość na ból, regulację gospodarki energetycznej. Stres psychologiczny wiąże się z niższą ekspresją BDNF, co może odzwierciedlać jego rolę w patogenezie depresji i zaburzeń poznawczych. Natomiast stres i depresja są związane ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i niewydolności serca [70].

Ze względu na to, iż zarówno we krwi osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, jak i z epizodami dużej depresji stężenia BDNF są znacząco obniżone w porównaniu do osób zdrowych, proponuje się udział tej miokiny w patogenezie obu schorzeń i wyjaśnienie gorszego rokowania przy współistnieniu depresji i chorób sercowo-naczyniowych [45]. Wykazano występowanie zaburzeń funkcji poznawczych związane ze zmniejszonym stężeniem BDNF u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [82].

Oprócz działania na mózg, BDNF wpływa również na układ sercowo-naczyniowy. Serce jest unerwione przez włókna czuciowe współczulne i przywspółczulne, które wymagają działania neurotroficznego podczas rozwoju i dojrzewania, co wpływa na równowagę układu sercowo-naczyniowego. Prawidłowa interakcja między układem autonomicznym, miocytami, fibroblastami sercowymi i łożyskiem naczyniowym odgrywa istotną rolę w warunkach fizjologicznych i patologicznych. BDNF oddziałuje na neuronalne i nieneuronalne mechanizmy takie jak: modulacja właściwości synaps autonomicznego układu nerwowego, wzrost i rozgałęzianie się aksonów, tworzenie sieci nerwów i naczyń, migracja mięśni gładkich, kontrola przeżycia miocytów i komórek śródbłonka [71].

Uważa się, że BDNF uczestniczy w rozwoju serca, naczyń wieńcowych, przeżyciu neuronów czuciowych i współczulnych, regulacji kurczliwości mięśnia serca i ciśnienia tętniczego, a także wpływa na przeżycie komórek śródbłonka, mięśni gładkich naczyń i kardiomiocytów, angiogenezę i waskulogenezę w obrębie serca, wzrost naczyń w całym organizmie, rozwój i przeżycie baroreceptorów tętniczych, działanie antyoksydacyjne, chemoatrakcyjne w stosunku do progenitorowych komórek mieloidalnych i hematopoetycznych [12]. Opisano także regulację kurczliwości mięśnia sercowego przez BDNF w sposób auto/parakryny niezależnie od jego wpływu na układ nerwowy przez aktywację receptora TrkB.T1 na kardiomiocytach [35].

W modelu doświadczalnym wstrząsu septycznego wykazano zmniejszenie syntezy BDNF w kardiomiocytach, co wywoływało nasilone włóknienie mięśnia serca i stres oksydacyjny, apoptozę kardiomiocytów i zmniejszoną syntezę tlenu azotu. Zastosowanie rekombinowanego BDNF zwiększało przeżycie, poprawiało funkcję miocytów, zmniejszało nasilenie stresu oksydacyjnego i apoptozę komórek mięśnia sercowego [91].

W doświadczeniu Lee i wsp. 4-tygodniowy trening fizyczny u szczurów, którym zamknięto gałąź przednią zstępującą lewej tętnicy wieńcowej, wywołując zawał serca, wykazano wzrost ekspresji BDNF w mięśniach szkieletowych i nieobjętym zawałem mięśniu lewej komory. Zawartość BDNF w obszarze lewej komory nieobjętym zawałem korelowała dodatnio z frakcją wyrzutową, ujemnie z ciśnieniem końcowo-rozkurczowym w lewej komorze. Autorzy twierdzą, iż wzrost ekspresji BDNF po wysiłku fizycznym w pozostałym mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych bierze udział w poprawie funkcji mięśnia sercowego po zawałe [52].

Po indukcji zawału serca u gryzoni wykazano istotny wzrost ekspresji i ilości krążącego we krwi BDNF. Podanie rekombinowanego BDNF znacząco zmniejszało rozmiar strefy zawału i stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) 3 dni po zawałe, echokardiograficznie wykazano poprawę kurczliwości mięśnia sercowego pod wpływem BDNF, ponadto obserwowano zwiększenie żywotności i zahamowanie apoptozy kardiomiocytów [43].

W badaniu dotyczącym młodych i starszych mężczyzn o różnej aktywności fizycznej wykazano, że grupa o większej aktywności, niezależnie od wieku, miała większe stężenia BDNF w surowicy w porównaniu z grupą o mniejszej aktywności. Wartości BDNF korelowały z maksymalnym pochłanianiem tlenu (VO_{2max}) w 6 min. teście Åstrand-Rhyming wykonywanym na cykloergometrze. Wykazano odwrotną korelację stężeń BDNF z konwencjonalnymi biomarkerami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak indeks aterogenności (cholesterol całkowity/lipoproteina wysokiej gęstości - TC/HDL), czułe białko C-reaktywne (hsCRP), oksydowana lipoproteina niskiej gęstości (oxLDL) [90].

Wykazano istotnie mniejsze stężenia BDNF w osoczu osób z niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenia BDNF korelowały z nasileniem objawów niewydolności i były najwyższe u pacjentów w III klasie w klasyfikacji NYHA (Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego - New York Heart Association) w porównaniu z II i I klasą wg NYHA. Wykazano odwrotną korelację stężeń BDNF ze stężeniami BNP (mózgowego peptydu natriuretycznego). U chorych z ostrą dekompenzacją niewydolności serca stężenia BDNF były najniższe przy przyjęciu do szpitala, a wzrastały w chwili wypisu ze szpitala [83].

W badaniu Fukushima i wsp. oceniono wartość prognostyczną BDNF u pacjentów z niewydolnością serca w I-III klasie NYHA w obserwacji 20-miesięcznej (mediana). Mniejsze stężenia BDNF w surowicy krwi w sposób istotny wiązały się z większym ryzykiem

zdarzeń niepożądanych, takich jak śmierć sercowa czy ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Stężenia BDNF korelowały z takimi parametrami jak szczytowe pochłanianie tlenu i próg beztlenowy [34]. Wcześniejsze wyniki badań wspomnianych autorów również wskazywały na korelację niższych stężeń BDNF z małą tolerancją wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca [33].

W badaniu CATHGEN dotyczącym kohorty 5,5 10 osób obserwowanych przez 11,8 roku wykazano, że w przypadku polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w BDNF genotyp Val/Val (walina) był związany z większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, bardziej nasiloną miażdżycą tętnic wieńcowych i mniejszą frakcją wyrzutową w porównaniu z osobami z obecnością metioniny w pozycji 66 [48].

Uważa się, iż wzmożona ekspresja BDNF wiąże się z sygnałami nerwowymi pochodzącymi z serca po wystąpieniu zawału działa ochronnie w celu zmniejszenia niekorzystnego wpływu niedokrwienia na kardiomiocyty [63].

Wiele doniesień wskazuje na ochronny wpływ BDNF na układ sercowo-naczyniowy, a zmniejszenie jego stężenia wiąże się z niekorzystnym przebiegiem i gorszym rokowaniem u pacjentów z chorobami układu krążenia.

PODSUMOWANIE

Mięśnie szkieletowe i wydzielane przez nie podczas wysiłku fizycznego miokiny odgrywają istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Od dawna znano korzystny wpływ wysiłku fizycznego na układ sercowo-naczyniowy, jak również na mózg. Wiedzieli już o tym uczniowie Arystotelesa - perypatetycy, którzy mieli zwyczaj prowadzenia wykładów i dyskusji filozoficznych podczas przechadzek. Sam Arystoteles powiedział, że „prawdziwa wiedza to znajomość przyczyn”. Zgodnie z tą myślą najnowsze badania wyjaśniają przyczyny dobroczynnego wpływu wysiłku fizycznego i skutki jego braku na organizm człowieka.

Praca jest przeglądem aktualnej wiedzy dotyczącej znaczenia sarkopenii i wybranych miokin w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Poddano analizie negatywny wpływ sarkopenii i niekorzystnego profilu miokinowego na przebieg i rokowanie w chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak stabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, przewlekła niewydolność serca czy udar mózgu. Skoncentrowano się na wynikach najnowszych prac badawczych, przeprowadzonych zarówno w ramach badań podstawowych, jak i klinicznych. Niestety, stosunkowo mało jest danych klinicznych, dotyczących roli miokin w opisywanych chorobach, szczególnie w odniesieniu do korelacji z masą mięśniową i aktywnością fizyczną chorych. Dane te częściej odnoszą się do praktyki klinicznej niż oznaczania stężeń miokin w surowicy krwi. Dalsze badania dotyczące znaczenia miokin w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego powinny zmierzać w kierunku nie tylko oceny przebiegu i rokowania w opisywanych choro-

bach, ale również obserwacji osób zdrowych z sarkopenią i niekorzystnym profilem miokinowym w aspekcie rozwoju chorób układu krążenia. Pozwoliłoby to na zdefiniowanie sarkopenii i zaburzonego profilu miokinowego jako czynnika ryzyka, mogącego podlegać modyfikacji oceniającej pod względem klinicznym.

WNIOSKI

Sarkopenia i zaburzony profil miokinowy współlistnieją z innymi niekorzystnymi zmianami takimi jak: otyłość,

insulinooporność, przewlekły stan zapalny, czy też przyspieszona miażdżycza tętnic. Występowanie sarkopenii i niekorzystnego profilu miokin wiąże się z cięższym przebiegiem i gorszym rokowaniem chorób sercowo-naczyniowych. Praktycznym aspektem uwzględnienia obecności tych zaburzeń u osób z chorobami układu krążenia byłaby nie tylko ocena rokowania, ale również możliwość interwencji, a zwłaszcza indywidualizacja postępowania w ramach rehabilitacji kardiologicznej i programów prewencji wtórnej.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ali S., Garcia J.M.: Sarcopenia, cachexia and aging: Diagnosis, mechanisms and therapeutic options. *Gerontology*, 2014; 60: 294–305
- [2] Anastasilakis A.D., Koulaxi D., Kefala N., Polyzos S.A., Upadhyay J., Pagkalidou E., Economou F., Anastasilakis C.D., Mantzoros C.S.: Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy. *Metabolism*, 2017; 73: 1–8
- [3] Aronis K.N., Moreno M., Polyzos S.A., Moreno-Navarrete J.M., Ricart W., Delgado E., de la Hera J., Sahin-Efe A., Chamberland J.P., Berman R., Spiro A., Vokonas P., Fernández-Real J.M., Mantzoros C.S.: Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *Int. J. Obes.*, 2015; 39: 156–61
- [4] Aydin S., Aydin S., Kobat M.A., Kalayci M., Eren M.N., Yilmaz M., Kuloglu T., Gul E., Secen O., Alatas O.D., Baydas A.: Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides*, 2014; 56: 141–45
- [5] Aydin S., Kuloglu T., Aydin S., Eren M.N., Celik A., Yilmaz M., Kalayci M., Sahin I., Gungor O., Gurel A., Ogeturk M., Dabak O.: Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 2014; 52: 68–73
- [6] Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D., Romero L., Heymsfield S.B., Ross R.R., Garry P.J., Lindeman R.D.: Epidemiology of sarcopenia among elderly in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.*, 1998; 147: 755–63
- [7] Bellumkonda L., Tyrrell D., Hummel S.L., Goldstein D.R.: Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging Cell*, 2017; 16: 444–50
- [8] Biesemann N., Mandler L., Kostin S., Wietelmann A., Borchardt T., Braun T.: Myostatin induces interstitial fibrosis in the heart via TAK1 and p38. *Cell Tissue Res.*, 2015; 361: 779–87
- [9] Brailoiu E., Deliu E., Sporic R.A., Brailoiu G.C.: Irisin evokes bradycardia by activating cardiac-projecting neurons of nucleus ambiguus. *Physiol. Rep.*, 2015; 3: e12419
- [10] Butcher J.T., Ali M.I., Ma M.W., McCarthy C.G., Islam B.N., Fox L.G., Mintz J.D., Larion S., Fulton D.J., Stepp D.W.: Effect of myostatin deletion on cardiac and microvascular function. *Physiol. Rep.*, 2017; 5: e13525
- [11] Campos A.M., Moura F.A., Santos S.N., Freitas W.M., Sposito A.C.: Sarcopenia, but not excess weight or increased caloric intake, is associated with coronary subclinical atherosclerosis in the very elderly. *Atherosclerosis*, 2017; 258: 138–44
- [12] Cao L., Zhang L., Chen S., Yuan Z., Liu S., Shen X., Zheng X., Qi X., Lee K.K., Chan J.Y., Cai D.: BDNF-mediated migration of cardiac microvascular endothelial cells is impaired during ageing. *J. Cell. Mol. Med.*, 2012; 16: 3105–115
- [13] Carnethon M.R., Khan S.S.: An apparent obesity paradox in cardiac surgery. *Circulation*, 2017; 135: 864–866
- [14] Carson B.P.: The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.*, 2017; 8: 97
- [15] Castellero E., Akashi H., Wang C., Najjar M., Ji R., Kennel P., Sweney H.L., Schulze P.C., Georg I.: Cardiac myostatin upregulation occurs immediately after myocardial ischemia and is involved in skeletal muscle activation of atrophy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2015; 457: 106–11
- [16] Chang W.T., Wu C.H., Hsu L.W., Chen P.W., Yu J.R., Chang C.S., Tsai W.C., Liu P.Y.: Serum vitamin D, intact parathyroid hormone, and Fetuin A concentrations were associated with geriatric sarcopenia and cardiac hypertrophy. *Sci Rep.*, 2017; 7: 40996
- [17] Chen K., Xu Z., Liu Y., Wang Z., Li Y., Xu X., Chen C., Xia T., Liao Q., Yao Y., Zeng C., He D., Yang Y., Tan T., Yi J. i wsp.: Irisin protects mitochondria function during pulmonary ischemia/reperfusion injury. *Sci. Transl. Med.*, 2017; 9: ea06298
- [18] Choi K.M.: The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinol. Metab.*, 2016; 31: 1–6
- [19] Coin A., Sarti S., Ruggiero E., Giannini S., Pedrazzoni M., Minisola S., Rossini M., Del Puente A., Inelmen E.M., Manzano E., Sergi G.: Prevalence of sarcopenia based on different diagnostic criteria using DEXA and appendicular skeletal muscle mass reference values in an Italian population aged 20 to 80. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013; 14: 507–12
- [20] Collamati A., Marzetti E., Calvani R., Tosato M., D'Angelo E., Sisto A.N., Landi F.: Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J. Geriatr. Cardiol.*, 2016; 13: 615–624
- [21] Consitt L.A., Clark B.C.: The vicious cycle of myostatin signaling in sarcopenic obesity: Myostatin role in skeletal muscle growth, insulin signaling and implications for clinical trials. *J. Frailty Aging*, 2018; 7: 21–27
- [22] Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M.: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 2010; 39: 412–23
- [23] Damatto R.L., Lima A.R., Martinez P.F., Cezar M.D., Okoshi K., Okoshi M.P.: Myocardial myostatin in spontaneously hypertensive rats with heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2016; 215: 384–87
- [24] Delafontaine P., Yoshida T.: The renin-angiotensin system and the biology of skeletal muscle: mechanisms of muscle wasting in chronic disease states. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2016; 127: 245–58
- [25] Desgeorges M.M., Devillard X., Toutain J., Castells J., Divoux D., Arnould D.F., Haqq C., Bernaudin M., Durieux A.C., Touzani O., Freyssen D.G.: Pharmacological inhibition of myostatin improves skeletal muscle mass and function in a mouse model of stroke. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 14000
- [26] Desgeorges M.M., Devillard X., Toutain J., Divoux D., Castells J., Bernaudin M., Touzani O., Freyssen D.G.: Molecular mechanisms of skeletal muscle atrophy in a mouse model of cerebral ischemia. *Stroke*, 2015; 46: 1673–680

- [27] Dong J., Dong Y., Dong Y., Chen F., Mitch W.E., Zhang L.: Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int. J. Obes.*, 2016; 40: 434–442
- [28] Efe T.H., Açar B., Ertem A.G., Yayla K.G., Algül E., Yayla Ç., Ünal S., Bilgin M., Çimen T., Kirbaş Ö., Yeter E.: Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina. *Korean Circ. J.*, 2017; 47: 44–49
- [29] Emanuele E., Minoretti P., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Garatachea N., Lucia A.: Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *Am. J. Med.*, 2014; 127: 888–90
- [30] Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., Bhasin S., Morley J.E., Newman A.B., Abellan van Kan G., Andrieu S., Bauer J., Breuille D., Cederholm T., Chandler J., De Meynard C., Donini L., Harris T. i wsp.: Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2011; 12: 249–256
- [31] Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A., Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2001; 56: M146–M156
- [32] Fu J., Han Y., Wang J., Liu Y., Zheng S., Zhou L., Jose P.A., Zeng C.: Irisin lowers blood pressure by improvement of endothelial dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO pathway in the spontaneously hypertensive rat. *J. Am. Heart Assoc.*, 2016; 5: e003433
- [33] Fukushima A., Kinugawa S., Homma T., Masaki Y., Furihata T., Yokota T., Matsushima S., Abe T., Suga T., Takada S., Kadoguchi T., Katsuyama R., Oba K., Okita K., Tsutsui H.: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 168: e142–e144
- [34] Fukushima A., Kinugawa S., Homma T., Masaki Y., Furihata T., Yokota T., Matsushima S., Takada S., Kadoguchi T., Oba K., Okita K., Tsutsui H.: Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J. Card. Fail.*, 2015; 21: 300–06
- [35] Fulgenzi G., Tomassoni-Ardori F., Babini L., Becker J., Barrick C., Puverel S., Tessarollo L.: BDNF modulates heart contraction force and long-term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J. Cell Biol.*, 2015; 210: 1003–012
- [36] Furihata T., Kinugawa S., Fukushima A., Takada S., Homma T., Masaki Y., Abe T., Yokota T., Oba K., Okita K., Tsutsui H.: Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2016; 220: 483–87
- [37] Gamas L., Matafome P., Seiça R.: Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. *J. Diabetes Res.*, 2015; 2015: 359159
- [38] Giudice J., Taylor J.M.: Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2017; 34: 49–55
- [39] Goel K., Gulati R., Reeder G.S., Lennon R.J., Lewis B.R., Behfar A., Sandhu G.S., Rihal C.S., Singh M.: Low body mass index, serum creatinine, and cause of death in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Am. Heart Assoc.*, 2016; 5: e003633
- [40] Han A., Bokshan S.L., Marcaccio S.E., DePasse J.M., Daniels A.H.: Diagnostic criteria and clinical outcomes in sarcopenia research: A literature review. *J. Clin. Med.*, 2018; 7: E70
- [41] Han D.S., Hsiao M.Y., Wang T.G., Chen S.Y., Yang W.S.: Relation between serum myokines and phase II cardiac rehabilitation. *Medicine*, 2017; 96: e6579
- [42] Han F., Zhang S., Hou N., Wang D., Sun X.: Irisin improves endothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2015; 309: H1501–H1508
- [43] Hang P., Zhao J., Cai B., Tian S., Huang W., Guo J., Sun C., Li Y., Du Z.: Brain-derived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents. *Int. J. Biol. Sci.*, 2015; 11: 536–545
- [44] Harada K., Suzuki S., Ishii H., Aoki T., Hirayama K., Shibata Y., Negishi Y., Sumi T., Kawashima K., Kunimura A., Shimbo Y., Tatami Y., Kawamiya T., Yamamoto D., Morimoto R. i wsp.: Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Cardiol.* 2017; 119: 1275–1280
- [45] Hashimoto K.: Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.*, 2013; 100: 15–29
- [46] Heineke J., Auger-Messier M., Xu J., Sargent M., York A., Welle S., Molkenin J.D.: Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation*, 2010; 121: 419–25
- [47] Ishida J., Konishi M., Saitoh M., Anker M., Anker S.D., Springer J.: Myostatin signaling is up-regulated in female patients with advanced heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2017; 238: 37–42
- [48] Jiang R., Babyak M.A., Brummett B.H., Hauser E.R., Shah S.H., Becker R.C., Siegler I.C., Singh A., Haynes C., Chryst-Ladd M., Craig D.M., Williams R.B.: Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort. *Am. Heart J.*, 2017; 190: 40–45
- [49] Kalinkovich A., Livshits G.: Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res. Rev.* 2017; 35: 200–221
- [50] Kuloglu T., Aydin S., Eren M.N., Yilmaz M., Sahin I., Kalayci M., Sarman E., Kaya N., Yilmaz O.F., Turk A., Aydin Y., Yalcin M.H., Uras N., Gurel A., Ilhan S. i wsp.: Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*, 2014; 55: 85–91
- [51] Lecker S.H., Zavin A., Cao P., Arena R., Allsup K., Daniels K.M., Joseph J., Schulze P.C., Forman D.E.: Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 2012; 5: 812–18
- [52] Lee H.W., Ahmad M., Wang H.W., Leenen F.H.: Effects of exercise training on brain-derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. *Exp. Physiol.*, 2017; 102: 314–328
- [53] Li D.J., Li Y.H., Yuan H.B., Qu L.F., Wang P.: The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*, 2017; 68: 31–42
- [54] Lim S., McMahon C.D., Matthews K.G., Devlin G.P., Elston M.S., Conaglen J.V.: Absence of myostatin improves cardiac function following myocardial infarction. *Heart Lung Circ.*, 2018; 27: 693–701
- [55] Mariscalco G., Wozniak M.J., Dawson A.G., Serraino G.F., Porter R., Nath M., Klersy C., Kumar T., Murphy G.J.: Body mass index and mortality among adults undergoing cardiac surgery: A nationwide study with a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2017; 135: 850–63
- [56] Marty E., Liu Y., Samuel A., Or O., Lane J.: A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone*, 2017; 105: 276–86
- [57] Masanes F., Culla A., Navarro-Gonzalez M., Navarro-Lopez M., Sacanella E., Torres B., Lopez-Soto A.: Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J. Nutr. Health Aging*, 2012; 16: 184–87
- [58] Minn Y.K., Suk S.H.: Higher skeletal muscle mass may protect against ischemic stroke in community-dwelling adults without stroke and dementia: The PRESENT project. *BMC Geriatr.*, 2017; 17: 45

- [59] Morley J.E, Abbatecola A.M., Argiles J.M., Baracos V., Bauer J., Bhasin S., Cederholm T., Coats A.J., Cummings S.R., Evans W.J., Ferraron K., Ferrucci L., Fielding R.A., Guralnik J.M., Harris T.B. i wsp.: Sarcopenia with limited mobility: An international consensus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2011; 12: 403–09
- [60] Narumi T., Watanabe T., Kadowaki S., Takahashi T., Yokoyama M., Kinoshita D., Honda Y., Funayama A., Nishiyama S., Takahashi H., Arimoto T., Shishido T., Miyamoto T., Kubota I.: Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Int. Med.*, 2015; 26: 118–22
- [61] Newman A.B., Kupelian V., Visser M., Simonsick E., Goodpaster B., Nevitt M., Kritchevsky S.B., Tylavsky F.A., Rubin S.M., Harris T.B.: Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2003; 51: 1602–609
- [62] Niedziela J., Hudzik B., Niedziela N., Gašior M., Gierlotka M., Wasilewski J., Myrda K., Lekston A., Poloński L., Rozentryt P.: The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.*, 2014; 29: 801–12
- [63] Okada S., Yokoyama M., Toko H., Tateno K., Moriya J., Shimizu I., Nojima A., Ito T., Yoshida Y., Kobayashi Y., Katagiri H., Minamino T., Komuro I.: Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012; 32: 1902–1909
- [64] Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K., Fonarow G.C., Norris C.M., McAlister F.A.: Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am. Heart J.*, 2008; 156: 13–22
- [65] Park J., Ahmadi S.F., Streja E., Molnar M.Z., Flegal K.M., Gillen D., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K.: Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2014; 56: 415–25
- [66] Park S., Ham J.O., Lee B.K.: A positive association between stroke risk and sarcopenia in men aged ≥ 50 years, but not women: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *J. Nutr. Health Aging*, 2014; 18: 806–12
- [67] Peng J., Deng X., Huang W., Yu J.H., Wang J.X., Wang J.P., Yang S.B., Liu X., Wang L., Zhang Y., Zhou X.Y., Yang H., He Y.Z., Xu F.Y.: Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Mol. Immunol.*, 2017; 91: 185–94
- [68] Perakakis N., Triantafyllou G.A., Fernández-Real J.M., Huh J.Y., Park K.H., Seufert J., Mantzoros C.S.: Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2017; 13: 324–37
- [69] Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A.: Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front. Cell. Neurosci.*, 2014; 8: 170
- [70] Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H. i wsp.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 2315–381
- [71] Pius-Sadowska E., Machaliński B.: BDNF - A key player in cardiovascular system. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2017; 110: 54–60
- [72] Pratesi A., Tarantini F., Di Bari M.: Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, 2013; 10: 11–14
- [73] Rosenberg I.H.: Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J. Nutr.*, 1997; 127: 990S–991S
- [74] Ryan A.S., Ivey F.M., Prior S., Li G., Hafer-Macko C.: Skeletal muscle hypertrophy and muscle myostatin reduction after resistive training in stroke survivors. *Stroke*, 2011; 42: 416–420
- [75] Saitoh M., Ebner N., von Haehling S., Anker S.D., Springer J.: Therapeutic considerations of sarcopenia in heart failure patients. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2018; 16: 133–142
- [76] Sesti G., Andreozzi F., Fiorentino T.V., Mannino G.C., Sciacqua A., Marini M.A., Perticone F.: High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol.*, 2014; 51: 705–13
- [77] Shen S., Gao R., Bei Y., Li J., Zhang H., Zhou Y., Yao W., Xu D., Zhou F., Jin M., Wei S., Wang K., Xu X., Li Y., Xiao J. i wsp.: Serum irisin predicts mortality risk in acute heart failure patients. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2017; 42: 615–22
- [78] So B., Kim H.J., Kim J., Song W.: Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr. Med. Res.*, 2014; 3: 172–79
- [79] Springer J., Springer J.I., Anker S.D.: Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.*, 2017; 4: 492–98
- [80] Sueta D., Hokimoto S., Sakamoto K., Akasaka T., Tabata N., Kaikita K., Honda O., Naruse M., Ogawa H.: Validation of the high mortality rate of malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome: Community-based observational study. *Int. J. Cardiol.*, 2017; 230: 97–102
- [81] Sundarajan L., Yeung C., Hahn L., Weber L.P., Unniappan S.: Irisin regulates cardiac physiology in zebrafish. *PLoS One*, 2017; 12: e0181461
- [82] Suzuki H., Matsumoto Y., Ota H., Sugimura K., Takahashi J., Ito K., Miyata S., Arai H., Taki Y., Furukawa K., Fukumoto Y., Shimokawa H.: Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive dysfunction in patients with chronic heart failure. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 2017; 17: 852–54
- [83] Takashio S., Sugiyama S., Yamamuro M., Takahama H., Hayashi T., Sugano Y., Izumiya Y., Hokimoto S., Minamino N., Yasuda S., Anzai T., Ogawa H.: Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2015; 116: 243–49
- [84] ter Maaten J.M., Damman K., Hillege H.L., Bakker S.J., Anker S.D., Navis G., Voors A.A.: Creatinine excretion rate, a marker of muscle mass, is related to clinical outcome in patients with chronic systolic heart failure. *Clin. Res. Cardiol.*, 2014; 103: 976–83
- [85] Tichet J., Vol S., Salle A., Goxe A., Berrut G., Ritz P.: Prevalence of sarcopenia in the French senior population. *J. Nutr. Health Aging*, 2008; 12: 202–206
- [86] Vaughan R.A., Gannon N.P., Mermier C.M., Conn C.A.: Irisin, a unique non-inflammatory myokine in stimulating skeletal muscle metabolism. *J. Physiol. Biochem.*, 2015; 71: 679–89
- [87] von Haehling S.: The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. *Proc. Nutr. Soc.*, 2015; 74: 367–377
- [88] Wang H., Zhao Y.T., Zhang S., Dubielecka P.M., Du J., Yano N., Chin Y.E., Zhuang S., Qin G., Zhao T.C.: Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J. Cell. Physiol.*, 2017; 232: 3775–3785
- [89] Wu H., Guo P., Jin Z., Li X., Yang X., Tang C., Wang Y., Ke J.: Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. *Cytokine*, 2018 (w druku)
- [90] Zembron-Lacny A., Dziubek W., Rynkiewicz M., Morawin B., Woźniewski M.: Peripheral brain-derived neurotrophic factor is related to cardiovascular risk factors in active and inactive elderly men. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2016; 49: e5253
- [91] Zeng N., Xu J., Yao W., Li S., Ruan W., Xiao F.: Brain-derived neurotrophic factor attenuates septic myocardial dysfunction via eNOS/NO pathway in rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2017; 2017: 1721434
- [92] Zhang J., Zhang W.: Can irisin be a linker between physical activity and brain function? *Biomol. Concepts*, 2016; 7: 253–58

[93] Zhang W., Chang L., Zhang C., Zhang R., Li Z., Chai B., Li J., Chen E., Mulholland M.: Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2015; 29: 121-27

[94] Zhang W., Chang L., Zhang C., Zhang R., Li Z., Chai B., Li J., Chen E., Mulholland M.: Irisin: a myokine with locomotor activity. *Neurosci. Lett.*, 2015; 595: 7-11

[95] Zhang Y., Song H., Zhang Y., Wu F., Mu Q., Jiang M., Wang F., Zhang W., Li L., Shao L., Li S., Yang L., Zhang M., Wu Q., Tang D.: Irisin inhibits atherosclerosis by promoting endothelial proliferation through microRNA126-5p. *J. Am. Heart Assoc.*, 2016; 5: e004031

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.