

Znaczenie kliniczne adipokin u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Łukasz Jernas

Adipokiny – cząsteczki regulujące metabolizm i mediatory reakcji autoimmunologicznych

LEPTYNA-adipokina prozapalna

- wydzielana głównie przez adipocyty i pierwotnie uznawana była za czynnik regulujący na poziomie neuronów podwzgórza przyjmowanie pokarmów i wydatek energetyczny
 - poprzez zahamowanie wydzielania neuropeptydu Y i ARP (ang. Agouti-related Protein) oraz pobudzenie wydzielania proopiomelanokortyny powoduje ona ograniczenie przyjmowania pokarmów
 - jej obwodowe stężenie zmniejsza się w na czczo, a wzrasta po przyjęciu posiłku
 - u osobników z otyłością stężenie leptyny w surowicy jest podwyższone
- pobudzenie makrofagów i limfocytów T przez leptynę prowadzi do produkcji prozapalnych cytokin
- u chorych ze stwardnieniem rozsianym wykazano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem leptyny a odsetkiem limfocytów T CD4+ CD25+
- stężenia leptyny w surowicy w okresie remisji u chorych z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego zwiększa się
- leptyna pobudza produkcję interleukiny-1b, interleukiny - 6, interleukiny - 12, czynnika martwicy guza-a oraz białka zapalnego makrofagów - 1 (MIP1a)
- hamuje wytwarzanie interleukiny-10 w komórkach dendrytycznych

Adipokiny – cząsteczki regulujące metabolizm i mediatory reakcji autoimmunologicznych

REZYSTYNA-adipokina prozapalna

- wydzielana przez adipocyty, przysadkę, podwzgórze
 - związana jest z rozwojem insulinooporności
 - zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy
 - pobudza produkcję glukozy w wątrobie poprzez zwiększenie aktywności enzymów szlaków glukoneogenezy
 - zwiększa uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej
- rezystyna stymuluje produkcję prozapalnych cytokin (TNF α , IL-12), które zaangażowane są w pobudzenie limfocytów T
- wzrost stężenia rezystyny wykazywano w chorobach autoimmunologicznych np. u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Adipokiny – cząsteczki regulujące metabolizm i mediatory reakcji autoimmunologicznych

ADIPONEKTYNA-adipokina przeciwzapalna

- wydzielana przez adipocyty
 - zaangażowana w rozwój insulinooporności
 - jej stężenie jest obniżone u osób z otyłością
 - zwiększa wrażliwość tkanek na działanie insuliny poprzez zahamowanie wydzielania TNF α
- adipokina przeciwzapalna oddziałuje na czynność makrofagów poprzez:
- hamowanie fagocytozy,
 - zmniejszenie produkcji IL-6 i TNF α
- hamuje aktywność limfocytów T
- wykazuje pobudzający wpływ na uwalnianie IL-10 oraz antagonisty receptora IL-1

Cel pracy

Celem pracy była analiza stężeń krążących adipokin (leptyny, adiponektyny i rezystyny) w surowicy chorych z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego (SR) oraz ich związku z przebiegiem klinicznym choroby oraz wpływem leczenia immunomodulującego.

Analiza dokonywana była poprzez:

- określenie stężeń krążących adipokin w surowicy chorych ze stwardnieniem rozsianym
- porównanie stężeń adipokin u chorych ze stwardnieniem rozsianym i miastenią
- badanie wpływu steroidoterapii stosowanej podczas rzutu choroby na stężenie krążących adipokin
- określenie wpływu leków immunomodulujących pierwszego rzutu (interferon 1beta, octan glatinameru) na stężenie krążących adipokin

Materiał i metody

Do badania włączono 123 chorych z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego hospitalizowanych w Klinice Neurologii i chorych ze stwardnieniem rozsianym uczestniczących w programie NFZ leczenia immunomodulującego.

Grupa badana:

- chory z nowo rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM),
- 52 chorych z rzutem SM leczonych metylprednizolonem podawanym dożylnie
- 55 chorych z SM leczeni interferonem 1 beta
- 16 chorych z SM leczenie octanem glatinameru

Grupa porównawcza: 28 chorych z rozpoznaną miastenią

Grupa kontrolna: 39 zdrowych ochotników w wieku dobranym do grupy badanej

Kryteria wyłączenia stanowiły:

- rozpoznane choroby autoimmunologiczne np.: toczeń układowy i inne choroby tkanki łącznej, ostre rozsiane zapalenie mózgu, zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO), choroby tarczycy, celiakia, autoimmunologiczne zapalenie jelit, sarkoidoza
- ostre lub przebyte infekcje ośrodkowego układu nerwowego
- aktualne lub przebyte leczenie immunosupresyjne

Oznaczano stężenie glukozy i poziom insuliny (ELISA, BioSource)

Wskaźnik insulinooporności HOMA obliczano według wzoru:
 $HOMA - IR = \text{insulina} (\mu\text{U/ml}) \times \text{glikemia} (\text{mg/dl}) / 405$

Materiał i metody

- Od wszystkich badanych przed włączeniem leczenia pobierano krew w celu wykonania badania stężenia leptyny, adiponektyny i rezystyny w surowicy metodą ELISA
- U osób z rzutem choroby leczonych metyldprednizolonem drugie pobranie krwi dokonywane było w ciągu 1 doby od zakończenia terapii
- W grupie chorych leczonych immunomodulatoryjnie (interferon beta, octan gatifirameru) kolejne pobrania krwi następowały po 1 i po 6 miesiącach terapii
- Podczas włączania chorych przeprowadzono szczegółowe badanie neurologiczne oraz ocenę w skali EDSS
- Następnie badanie neurologiczne i ocena klinimetryczna powtarzano po 1 i 6 miesiącach leczenia lub w sytuacji wystąpienia rzutu choroby
- Analizie poddawano również wyniki badania tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego w aspekcie lokalizacji zmian demielinizacyjnych (nadnamiotowo, podnamiotowo, w rdzeniu kręgowym)

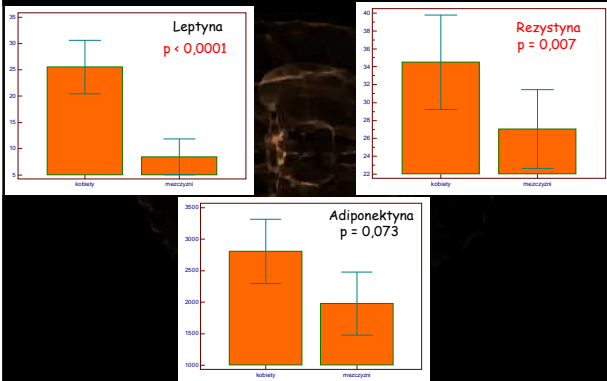
Wyniki

	Kontrola n=39	Miastenia n= 28	SM n = 123
Wiek	38,9±7,0	34 ± 19	42 ± 12
BMI	22 ± 3	22 ± 5	23 ± 4
Glukoza	86 ± 17	113 ± 30	104 ± 20
Insulina [mIU/l]	11,26 6,55 – 26,20	7,58 3,6 - 230	18,23 3,02 – 73,23
Leptyna [ng/ml]	11,76 4,89 – 22,40	13,73 7,31 – 25,38	12,70 5,98 – 24,64
Rezystyna [ng/ml]	4,895 2,61 – 5,92	17,01 \$ 10,52 – 28,14	21,94 # 10,22 – 29,93
Adiponektyna [ng/ml]	4,65 3,50 – 5,50	2 197,20 \$ 1 795,12 – 3 042, 08	1 489, 29 \$, # 7,36 – 2870,69

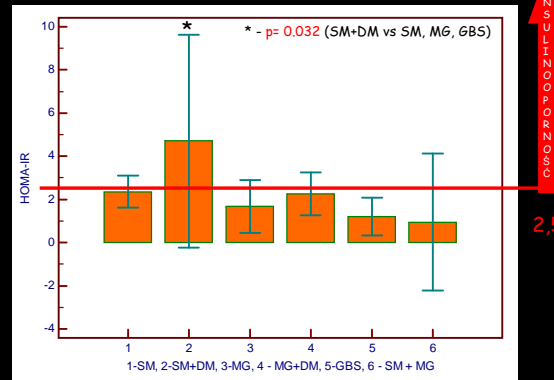
- P = 0,0002 SM vs K
\$ - P = 0,0010 MG vs K

* - P = 0,0386 SM vs MG
+ - P = 0,0064 SM vs K
X - P = 0,0002 MG vs K

Stężenia adipokin u chorych z SM różnice w podgrupach kobiet i mężczyzn



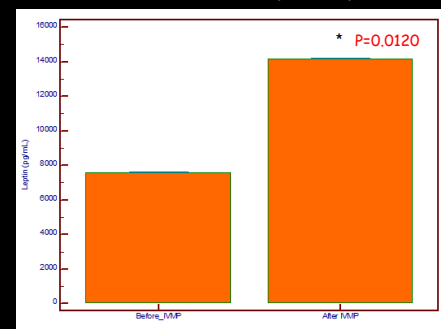
Współczynnik insulinooporności HOMA nie różnił się pomiędzy chorymi z SM i MG



Wyniki

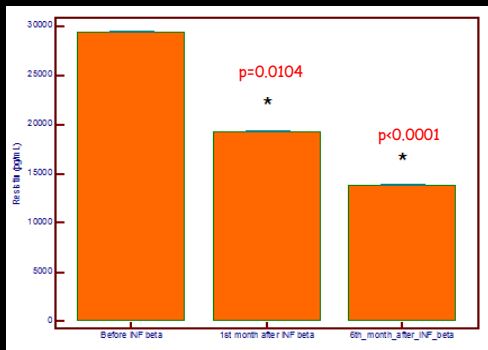
- W modelu regresji wieloczynnikowej obejmującym stężenie leptyny (LEP), rezystyny (REZ), adiponektyny (ADIP) LEP/ADI, REZ/ADI, LEP/REZ wykazano korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny w surowicy i albuminy w płynie mózgowo-rdzeniowym
 $rS = - 0,3828$; $p = 0,0268$
- Stężenie rezystyny korelowało z czasem trwania choroby:
 $r = 0,186$; $p = 0,0456$

Wpływ standardowego leczenia IV MP na stężenie krążących adipokin



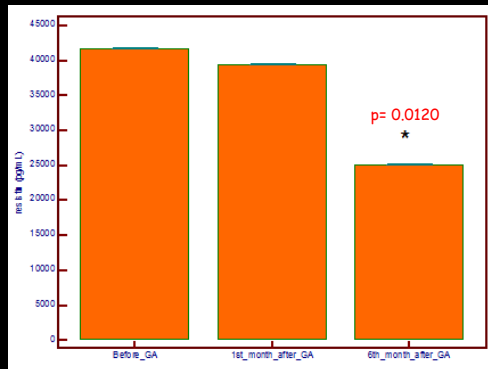
Adiponektyna - p > 0,05
Rezystyna - p > 0,05

Wpływ leczenia immunomodulującego interferonem beta na stężenie krążących adipokin



Adiponektyna - $p > 0,05$
Leptyna - $p > 0,05$

Wpływ leczenia immunomodulującego octanem glatirameru na stężenie krążących adipokin



Adiponektyna - $p > 0,05$
Leptyna - $p > 0,05$

Wnioski:

- 1/ Choroby autoimmunologiczne układu nerwowego i złącza nerwowo-mięśniowego związane są ze zwiększeniem stężenia krążących adipokin, wśród których pobudzenie wydzielania rezystyny ma szczególnie znaczenie u chorych ze stwardnieniem rozsianym
- 2/ Podawanie metylprednizolonu u chorych z rzutem stwardnienia rozsianego powoduje niekorzystny wpływ na układ adipokin, pod postacią zwiększenia stężenia leptyny
- 3/ Leczenie immunomodulujące interferonem beta związane jest z systematycznie korzystnym wpływem na stężenie rezystyny
- 4/ Octan glatirameru powoduje odległy wpływ na stężenie rezystyny u chorych ze stwardnieniem rozsianym
- 5/ Leczenie immunomodulujące pierwszego rzutu nie wpływa na stężenia krążącej adiponektyny i leptyny u chorych ze stwardnieniem rozsianym