Adiponektin u nemocných s metabolickým syndromem a chorobami jater, žlučových cest a pankreatu

Adam Vašura, Martin Blaho, Petr Dítě, Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Arnošt Martínek

Gastroenterologické oddělení Interní kliniky LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Epidemiologická data ukazují, že metabolický syndrom lze diagnostikovat až u 30 % populace. Celkem 5 komponent metabolického syndromu, z nichž v případě positivity 3 z nich (viscerální obezita, arteriální hypertenze, hypertriglyceridemie, změny HDL-cholesterolu a diabetes mellitus 2. typu) jsou patogenetickými faktory, které jsou nejčastěji spojovány s kardiovaskulárními onemocněními, ale v současnosti jsou středem zájmu i gastroenterologů. Popsán byl vztah mezi nealkoholickou jaterní steatózou, včetně nealkoholické steatohepatitidy. Méně známo je stále o vztahu k onemocnění pankreatu, především u stavu označeném jako nealkoholické ztukovatění pankreatu (non-alcoholic fatty pancreas disease). Hormonem selektivně produkovaným tukovou tkání je adiponektin. Tento protein je studován jako možný biomarker u osob s metabolickým syndromem, včetně obezity. Kromě toho je ale studována otázka, zda adiponektin může hrát významnější roli i v patogenezi nemocí spojených s ukládáním tuku v parenchymatózích orgánech. Najít spolehlivý biomarker pro nemocné s metabolickým syndromem, resp. s onemocněním jater, biliárního systému a pankreatu v souvislosti s metabolickým syndromem je velkou výzvou. A adiponektin je jedním ze slibných biomarkerů.

Klíčová slova: adiponektin – biliární onemocnění – metabolický syndrom – steatohepatitida – steatopankreatitida

Adiponectin in patients with metabolic syndrome and diseases of the liver, bile ducts and pancreas

Summary

Epidemiological data show that the metabolic syndrome can be diagnosed in up to 30 % of the population. Regarding 5 components of the metabolic syndrome, three of them, in case of positivity (visceral obesity, arterial hypertension, hypertriglyceridemia, changes of HDL-cholesterol levels and type 2 diabetes mellitus), are pathogenic factors which are the most frequently related to cardiovascular diseases, but currently they are also the focus of interest for gastroenterologists. The relationship between non-alcoholic hepatic steatosis, including non-alcoholic steatohepatitis, has been described. Less is known so far about the relation to the pancreas disease, particularly with respect to the status referred to as non-alcoholic fatty pancreas disease. The hormone selectively produced by adipose tissue is adiponectin. This protein is studied as a possible biomarker in people with metabolic syndrome, including obesity. Besides that, there is a question studied whether adiponectin can also play a significant role in the pathogenesis of diseases associated with fat building up in parenchymatous organs. Finding a reliable biomarker for patients with metabolic syndrome or diseases of the liver, biliary system and pancreas in relation to metabolic syndrome, presents a big challenge. And adiponectin is one of the promising biomarkers.

Key words: adiponectin – biliary disease – metabolic syndrome – pancreatic steatosis – steatohepatitis

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom patří mezi významná civilizační onemocnění. Současná definice metabolického syndromu z roku 2009, označovaná jako tzv. harmonizovaná definice metabolického syndromu [1], hodnotí 5 komponent metabolického syndromu, a to obvod v pase v cen-

timetrech (v naší populaci 102 cm u mužů a 88 cm u žen jako norma), změny aterogenních faktorů – zvýšená hladina triglyceridů a snížená hladina HDL-cholesterolu, arteriální hypertenze a hyperglykemie (tab).

Diagnóza metabolického syndromu je potvrzena, jestliže jsou přítomna 3 z 5 uvedených kritérií. Z klinického

hlediska je zvláště významným faktorem přítomnost obezity – stěžejní komponenty indukce nejen kardiovaskulárních chorob, ale i onemocnění gastrointestinálního traktu, jater a pankreatu (schéma). Uvážíme-li, že metabolický syndrom a jeho komponenty postihují 25–30 % naší populace [2], protože např. obezita je predikovatelným stavem, je potom zásadním požadavkem identifikace faktorů, které mohou přispět k predikci vzniku metabolického syndromu. Právě mezi takové faktory může patřit např. adiponektin, jehož nízká hladina byla prokázána jako významný prediktor vzniku metabolického syndromu v běžné populaci [3].

Adiponektin

Adiponektin je protein syntetizovaný predominantně buňkami tukové tkáně tzv. adipocyty do periferní krve. Cirkulující hladina adiponektinu negativně koreluje s tělesnou hmotností a paradoxně i s množstvím viscerálního tuku. Řada prací ukazuje, že hladina cirkulujícího adiponektinu < 4 µg/ml je hladinou, která je spojena se

skupinou chorob označovanou jako choroby spojené s obezitou (obesity-related diseases) [4]. Velké množství studií prokázalo, že hladina adiponektinu negativně koreluje s řadou parametrů spojených s metabolickým syndromem a obezitou, jako jsou index tělesné hmotnosti (body mass index – BMI), obvod pasu, množství viscerálního a podkožního tuku [4,5]. Nicméně jiné pozdější studie ukázaly, že tato problematika je poněkud složitější, např. práce Kishidy et al [6]. Tento autor diskutuje fakt, že někteří obézní lidé mají paradoxně normální, či dokonce vysokou hladinu adiponektinu a zvažuje se vysvětlení v genovém polymorfismu genu pro adiponektin či forma distribuce tuku v těle. Ve své studii prokazuje, že adiponektin negativně koreluje u obézních osob s množstvím viscerálního tuku, ne však s hodnotou BMI či množstvím podkožního tuku. Výsledky také mohou naznačovat, že nízká hladina adiponektinu představuje již dysfunkci tukové tkáně u obezity a může být pojítkem se vznikem aterosklerózy. Redukce viscerálního tuku vedoucí k vzestupu hladin adiponektinu by měla být strategií k prevenci rozvoje aterosklerózy u obézních pacientů.

Produkce a sekrece adipocytokinů jsou dva dynamické procesy regulované dominantně stavem výživy a životním stylem, rozhodující roli má zejména přejídání a fyzická inaktivita. Ty indukují tvorbu viscerálního tuku, čehož důsledkem je dysfunkce adipocytů. Stav, který označujeme jako lipotoxicita, je charakterizován nadprodukcí tzv. ofenzivních adipocytokinů, např. inhibitoru aktivačního proteinu 1, a sníženou produkcí tzv. defenzivních adipocytokinů, jako je adiponektin. Lipotoxicita

Tab. Metabolický syndrom v gastroenterologii

onemocnění jícnu	gastroezofageální reflux, Barrettův jícen
nemoci střev	idiopatické střevní záněty
nemoci jater	steatohepatitida
nemoci biliární	cholecystopatie
nemoci pankreatu	akutní a chronická pankreatitida, nádorová onemocnění

Schéma. Viscerální obezita

FFA – free fatty acids/volné mastné kyseliny DM2T – diabetes mellitus 2. typu

je stavem spojeným s orgánovými selháními a indukcí fibrózy [7].

Játra

Nealkoholové tukové onemocnění jater (non alcoholic fatty liver disease – NAFLD) patří k častým onemocněním jater u osob s metabolickým syndromem. Zahrnuje prostou jaterní steatózu a jaterní steatohepatitidu (non-alcoholic steatohepatitis – NASH). NASH je progresujícím stavem, který se vyvíjí do stadia jaterní cirhózy, včetně jejích možných komplikací, jako je portální hypertenze apod, navíc u části nemocných vzniká v terénu jaterní cirhózy hepatocelulární karcinom.

Dvě výzkumné skupiny prokázaly, že adiponektin brání zvýšenému ukládání tuku v játrech, a co je zvláště významné, že adiponektin má antagonický protektivní efekt protizánětlivý a antifibrotický [8]. Nízká hladina adiponektinu u nemocných s NASH byla prokázána jako hodnota nezávislá na inzulinové rezistenci a hodnotě BMI [9]. Také je významně spojena s tíží jaterní steatózy, přítomností zánětlivých změn jaterního parenchymu a přítomnou jaterní fibrózou. Antisteatotický efekt adiponektinu na jaterní buňku je vysvětlován zvýšenou oxidací volných mastných kyselin (free fatty acid – FFA), snížením glukoneogeneze, snížením vstupu FFA do buňky a de novo lipogeneze [10]. Dále má ochranný vliv na hepatocyty, chrání je proti apoptóze, působí protizánětlivě a protifibroticky (snížením hladin prozánětlivých cytokinů např. TNF α a IL6 a zvýšením hladin protizánětlivých, např. IL10) [11]. Dle metaanalýzy souvislosti adiponektinu s NAFLD vyplývá, že nižší hladiny adiponektinu byly pozorovány u pacientů s prostou steatózou než u kontrolní skupiny, a ještě nižší hladiny byly u pacientů s NASH [12].

Zajímavé je ale nelineární chování adiponektinu u spektra NAFLD onemocnění, při němž hladina adiponektinu klesá při progresi prosté steatózy do NASH, ale opět stoupá při progresi NASH do cirhózy [11]. Tato problematika souvisí s pojmy tzv. burn-out NASH a NASH-related cirhózy [13]. Jedním z možných vysvětlení tohoto jevu by mohla být snížená jaterní clearance adiponektinu nefunkčními játry, druhým zase možný kompenzatorní mechanismus, při němž je jeho zvýšení odpovědí na přehlcení organismu prozánětlivými cytokiny při cirhóze [14]. Dle této práce Van Der Portena je vysvětlení mechanismu spatřováno ve výrazné fibróze při velmi pokročilém stadiu NASH, při němž již dochází paradoxně k úbytku tuku v játrech (oproti rozvoji prosté steatózy do NASH) a nakonec dojde k úplné tukové ztrátě (tzv. burn-out NASH). Výše uvedeně posiluje hypotézu, kdy adiponektin může být použit jako indikátor ztráty tuku v játrech, a tím poukazovat na možnou progresi NASH do kryptogenní cirhózy (či tzv. NASH related cirhózy). Využití adiponektinu jako prognostického markeru by mohlo plynout např. z prospektivní studie [15], která při 7letém sledování zjistila, že hladina adiponektinu byla nižší u osob, u kterých se vyvinul NAFLD oproti těm bez NAFLD. Dokonce byly popsány některé genové polymorfizmy genu pro adiponektin spojené s vyšší tendencí k rozvoji NAFLD [16]. Nutno ale po-

znamenat, že problematika některých studií spočívá v tom, že ne vždy je NAFLD a NASH stanoveno pomocí jaterní biopsie, a tím pádem může být řada studií zatížena četnými chybami. Je tedy ještě potřeba dalšího rozsáhlého bádání k objasnění role adiponektinu při NAFLD.

Biliární systém

Vysoký BMI a viscerální obezita jsou významným rizikovým faktorem vzniku biliárních konkrementů [17]. Toto riziko stoupá paralelně s počtem jednotlivých komponent metabolického syndromu [18]. Známe je i riziko vzniku žlučkových kamenů u osob se steatohepatidou a nadváhou.

Pankreas

V roce 2012 byla publikovaná studie Kima et al, která na reprezentativním souboru osob prokázala významný vztah mezi obezitou a nemocemi slinivky břišní [19]. Na druhé straně publikace o vztahu o úloze adiponektinu u chorob slinivky břišní jsou velmi kusé. V experimentu bylo zjištěno, že adiponektin má protektivní roli v rozvoji ceruleinem indukované akutní a chronické pankreatitidy [20,21] a nízká hladina adiponektinu u akutní pankreatitidy je asociovaná se systémovým orgánovým selháním [22]. V klinické praxi však hladina cirkulujícího adiponektinu s tíží akutní pankreatitidy nekoreluje [23]. Recentní experimentální studie z Japonska, sledující roli adiponektinu u adiponektin knockout myši, které byly živěny dietou s vysokým obsahem tuku a u nichž byla ceruleinem indukována akutní pankreatitida, prokázala významný protektivní efekt adiponektinu ve srovnání s kontrolní skupinou [20].

Další studie neprokázala rozdíl v hladinách adiponektinu mezi pacienty s chronickou pankreatitidou a zdravými kontrolami. Pacienti s chronickou pankreatitidou měli ale nižší hladiny leptinu a vyšší poměr mezi sérovým adiponektem a leptinem [24]. Zkoumán je i adiponektin ve vztahu k malignitám slinivky břišní. Podle výsledků velké prospektivní americké studie jsou nízké hladiny adiponektinu asociovány se statisticky signifikantně zvýšeným rizikem rakoviny slinivky břišní [25].

Neobyčejně významná, a přitom málo systematicky sledovaná, je problematika metabolického syndromu a stavu označovaného jako NAFLD (non-alcoholic fatty pancreatic disease). Na reprezentativním souboru osob byla prokázána statisticky významná korelace mezi NAFLD a obezitou, zvýšením hladiny jaterních enzymů ALT a AST, HDL-cholesterolemí, inzulinemií a přítomnou inzulinovou rezistencí při srovnání hodnot s kontrolní skupinou [26]. Steatóza pankreatu indukuje změny funkce pankreatických B-buněk díky akumulaci lipidů v pankreatických ostrůvcích a je možným faktorem vzniku diabetes mellitus [27]. Tento fakt je neobyčejně významný, navozující tak diskusi o možném důsledku lipotoxicity jako významného faktoru indukce prediabetu. Exokrinní pankreatická sekrece ovlivněna nebývá, pouze při výjimečné masivní infiltraci žlázy toto lze předpokládat. Překvapivě

však u tohoto typu onemocnění nejsou zprávy o vztahu k adiponektinu.

Závěr

Není pochyb, že metabolický syndrom a jeho komponenty jsou velmi úzce spojeny s řadou gastrointestinálních chorob. Studie Rya et al [28] prokázala existenci negativní korelace mezi adiponektinem a obvodem pasu, množstvím viscerálního tuku, sérovou hladinou triglyceridů, glykemií, plazmatickou hladinou inzulinu, systolickým i diastolickým tlakem u obou pohlaví. Pozitivní korelace je pouze mezi plazmatickým adiponektinem a HDL-cholesterolemí. Protože obezita je predikovatelným stavem, stejně tak jako komponenty metabolického syndromu jsou diagnostikovatelné a léčitelné, a protože lze důvodně předpokládat, že adiponektin je nejen jedním z možných markerů u osob s metabolickým syndromem, ale může se podílet i na jeho patogenезi, studium této problematiky je neobyčejně aktuální.

Literatura

- Alberti K, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>>.
- Mokáň M, Galajda P, Prádková D et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(2): 238–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.002>>.
- Mohan V, Deepa R, Pradeepa R et al. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome – the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4). *Metabolism* 2005; 54(4): 476–481.
- Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28(1): 119–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.08.006>>.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68(11): 975–981.
- Kishida K, Kim KK, Funahashi T et al. Relationships between circulating adiponectin levels and fat distribution in obese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(7): 592–595.
- Kishida K, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Visceral adiposity as a target for the management of the metabolic syndrome. *Ann Med* 2012; 44(3): 233–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2011.564202>>.
- Kamada Y, Takehara T, Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 2008; 43(11): 811–822. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00535-008-2213-6>>.
- Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011; 60(3): 313–326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2010.09.003>>.
- Heiker JT, Kosel D, Beck-Sickinger AG. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. *Biol Chem* 2010; 391(9): 1005–1018. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/BC.2010.104>>.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65(8): 1062–1079. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.11.006>>.
- Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011; 60(3): 313–326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2010.09.003>>.
- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C et al. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(5): 365–383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01176.x>>.
- Van der Poorten D, Samer CF, Ramezani-Moghadam M et al. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology* 2013; 57(6): 2180–2188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26072>>.
- Musso G, Bo S, Cassader M et al. Impact of sterol regulatory element-binding factor-1c polymorphism on incidence of nonalcoholic fatty liver disease and on the severity of liver disease and of glucose and lipid dysmetabolism. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(4): 895–906. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.063792>>.
- Zhou YJ, Zhang ZS, Nie YQ et al. Association of adiponectin gene variation with progression of nonalcoholic fatty liver disease: A 4-year follow-up survey. *J Dig Dis* 2015; 16(10): 601–609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1751-2980.12288>>.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC et al. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(1): 38–44.
- Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11(11): 1653–1657.
- Kim HG, Han J. Obesity and pancreatic diseases. *Korean J Gastroenterol* 2012; 59(1): 35–39.
- Araki H, Nishihara T, Matsuda M et al. Adiponectin plays a protective role in caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet. *Gut* 2008; 57(10): 1431–1440. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.135665>>.
- Yamada T, Araki H, Watabe K et al. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice. *Journal of gastroenterology* 2010; 45(7): 742–749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00535-010-0205-9>>.
- Sharma A, Muddana V, Lamb J et al. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(8): 907–912. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181b65bbe>>.
- Tukiainen E, Kylanpää ML, Ebeling P et al. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32(2): 211–214.
- Adrych K, Smoczyński M, Stelmanska E et al. Serum adiponectin and leptin concentrations in patients with chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Pancreas* 2008; 36(2): 120–124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181561187>>.
- Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P et al. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(2): 95–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs474>>.
- Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2014; 5(4): 415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.415>>.
- Van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13(4): 478–485. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef>>.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68(11): 975–981.

MUDr. Adam Vašura

✉ adam.vasura@fno.cz

Gastroenterologické oddělení Interní kliniky LF OU a FN Ostrava

www.fno.cz

Doručeno do redakce 15. 7. 2017

Přijato po recenzi 11. 9. 2017