

# Adipocytokíny a tyreopatie

Štefan Sotak

I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Adipocytokíny sú početné proteíny vylučované prevažne tukovým tkanivom. Regulujú mnohé kľúčové fyziologické procesy v ľudskom tele. Zvýšené alebo znížené hladiny tyreoidálnych hormónov pri rôznych tyreopatiách môžu mať vplyv na sérové hladiny jednotlivých adipocytokínov, najmä adiponektínu, rezistínu a visfatínu. Výsledky štúdií sú však kontroverzné alebo chýbajú. Mätúci vplyv môžu mať aj pridružené ochorenia metabolického charakteru (napr. inzulinová rezistencia a diabetes mellitus 2. typu alebo rozvíjajúca sa ateroskleróza).

**Kľúčové slová:** adipocytokíny, hypertyreóza, hypotyreóza.

## Adipocytokines and thyreopathies

Adipocytokines are numerous proteins secreted by adipose tissue predominantly. They regulate many key physiological processes in human body. High or low levels of thyroid hormones in various thyroopathies may have influence on levels of various adipocytokines, especially adiponectin, resistin and visfatin. However, results of studies are controversial or miss. Perplexing influence could have associate diseases of metabolic character (e. g. insulin resistance and type 2 diabetes mellitus or developing atherosclerosis).

**Key words:** adipocytokines, hyperthyroidism, hypothyroidism.

## Úvod

Adipocytokíny (skrátene adipokíny) sú proteíny, ktoré sú tvorené predovšetkým adipocytmi, ale aj endoteliálnymi bunkami, fibroblastami, leukocytmi a makrofágmi. Tieto látky sú z buniek vyplavované do krvného obehu a ovplyvňujú početné funkcie organizmu, napr. príjem potravy, výdaj energie, rozvoj zápalovej reakcie, reakcie imunitného systému, rozvoj patologických dejov kardiovaskulárneho (napr. ateroskleróza, infarkt myokardu) alebo funkciu pohlavného systému. Mnohokrát je ich význam ešte neobjasnený (1).

K adipokínom zaraďujeme niekoľko desiatok proteínov, napr. adiponektín, apelín, complement C1q tumor necrosis factor-related protein 4, chemerín, inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (PAI 1), interleukín 6 (IL6), leptín, monocyto-chemotaktický proteín 1, omentín, progranulín, proteín viažuci retinol 4, rezistín, tumor nekrotizujúci faktor (TNF)  $\alpha$ , vaspín, visfatin atď. (1). Dá sa predpokladať, že ďalšie adipokíny sa budú postupne objavovať.

V súčasnej dobe prebiehajú intenzívne štúdie, ktoré skúmajú adipokíny a ich vplyv na organizmus. Poznanie funkcií a ich ovplyvnenie by mohlo do budúcnosti priniesť efektívnu liečbu mnohých ochorení.

Tyreoidálne hormóny môžu ovplyvňovať ľudský metabolizmus prostredníctvom niektorých (alebo možno všetkých?) adipocytokínov. Asociácie však potrebujú ďalšie skúmanie.

Ako už bolo spomenuté, adipokíny sú produkované tukovými bunkami. Nakoľko pacienti s hypertyreózou strácajú telesný tuk a pacienti s hypotyreózou ho zas naberajú, dalo by sa predpokladať, že pri hypertyreóze bude produkcia týchto látok suprimovaná a pri hypotyreóze naopak potencovaná. Mnohé štúdie tomuto predpokladu ale odporujú, čo sa vysvetľuje viacerými faktormi (etnickými, metodologickými, ďalej rôznym stupňom tyreoidálneho ochorenia v daných skupinách, metabolickými efektmi ďalších hormónov ako i často malým súborom).

V posledných rokoch sa čoraz častejšie ukazuje spojitosť medzi tyreopatiami a diabetom 2. typu. Tento vzťah vysvetľuje viacero hypotéz, podľa jednej z nich sú v pozadí adipocytokíny.

## Tyreopatie a adiponektín

Adiponektín je peptidový hormón, ktorý má veľa dôležitých úloh, medzi ktoré patrí i zvyšovanie inzulinovej senzitivity vo svaloch a v pečeni, znižovanie hladiny plazmatickej glukózy a ochrana ciev pred rozvo-

jom aterogénnych zmien. Pôsobí proti zmenám vyvolaným obezitou, resp. metabolickým syndrómom. Adiponektín a tyreoidálne hormóny sa podieľajú na viacerých biologických pochodoch spoločne, napr. redukovávajú množstvo tukovej hmoty zvýšením termogenézy a lipidovou oxidáciou (2).

Predpokladá sa, že adiponektín môže ovplyvniť produkciu tyreoidálnych hormónov (3). Na druhej strane, pomerne nedávno bol dokázaný čiastočný inhibičný efekt trijódtyronínu na proces exprese mRNA adiponektínu v bielom tukovom tkanive (4).

Niektoré štúdie zistili, že pri subklinickej alebo klinickej hypertyreóze (skúmaní boli najmä pacienti s Graves-Basedowovou chorobou) je adiponektín zvýšený (5–11), zatiaľ čo iné nepotvrdili žiadnu zmenu jeho hladiny (10, 12–14). Nagasaki et al, Dimitriadis et al a Pontikides et al popísali nižšie hladiny adiponektínu pri hypotyreóze (skúmaní boli najmä pacienti s Hashimotovou tyreoiditídou) (15–17), pričom po úprave tyreoidálnych parametrov vhodnou liečbou sa upravili i hladiny adiponektínu (9, 12), čo je v protiklade s Cinarom a Gurlekom, ktorí u hypotyreózných potkanov zistili eleváciu tohto adipokínu (10). Naproti tomu Iglesias et al, Altinova et al, Iglesias a Díez, Siemińska et al, Kaplan et al ako aj Yldiz et al a Kokkinos nezistili u subklinických alebo klinických hypotyreóz nijakú zmenu (12–14, 18–21). Podľa Soriguera et al a Ozelika et al sérové hladiny adiponektínu u eutyroidných pacientov pozitívne korelujú s voľným trijódtyronínom ( $FT_3$ ), no nie s voľným tyroxínom ( $FT_4$ ) (22–23).

Ak by sa podarilo nájsť súvis medzi tyreopatiou a adiponektínom, bolo by možné preukázať aj súvis medzi inzulínovou senzitivitou a ochoreniami štítnej žľazy (ŠŽ), pričom adiponektín by vystupoval vo forme mediátora. Tým pádom by bolo možné jednoznačne preukázať, že liečbou postihnutej ŠŽ je možné aj ovplyvňovať inzulínovú senzitivitu a tým prípadný rozvoj diabetes mellitus (DM) 2. typu.

## Tyreopatie a apelin

Apelin je peptid, ktorý v tele znižuje krvný tlak pôsobením na cievnu stenu (24), ovplyvňuje centrum smädu (25) a hladu v mozgu (24), intrauterinne sa podieľa na formovaní srdca (26, 27) a kostí (28). Je zvýšený pri chronickom srdcovom zlyhávaní, chronických pečenných ochoreniach (29), pri obezite (30) a pri telesnej námahe alebo cvičení (31). Má taktiež viacero funkcií v gastrointestinálnom trakte (32–34).

Zatiaľ boli zverejnené iba 2 štúdie s apelinom. Jednej sa nepodarilo preukázať, že by hypertyreóza alebo hypotyreóza, či už klinická alebo subklinická, akokoľvek korelovali so sérovými koncentráciami apelinu (14). Druhá zas preukázala nižšiu hladinu apelinu u hypotyreózných pacientov oproti zdravým kontrolám (35).

## Tyreopatie a chemerín

Chemerín je proteín, ktorý stimuluje chemotaxiu dendritických buniek a makrofágov (36), lipolýzu, podieľa sa na diferenciácii tukových buniek (37) a pravdepodobne hrá dôležitú úlohu pri patogenéze chronického zápalu pri obezite a tým pádom pri vzniku inzulínovej rezistencie (38). Animálne štúdie vykonané na potkanoch, u ktorých bola primárne hypotyreóza indukovaná umelo, poukázali na nepriamo

úmerný vzťah medzi tyreostimulačným hormónom (TSH) a hladinou chemerínu (39). Humánne štúdie zatiaľ chýbajú.

Naopak už existujú humánne štúdie poukazujúce na zvýšenie chemerínu pri hypertyreóze, konkrétne Graves-Basedowovej chorobe (40).

Obdobne ako tomu bolo pri adiponektíne, i tu by bolo možné preukázať súvis medzi tyreopatiou, napr. Graves-Basedowovou chorobou, a inzulínovou rezistenciou.

## Tyreopatie a inhibitor aktivátora plazminogénu 1

PAI 1 je produkovaný endotelom a tukovým tkanivom. V procese fibrinolýzy má 2 základné funkcie: inhibuje tkanivový aktivátor plazminogénu a urokinázu, ktoré obe katalyzujú premenu plazminogénu na plazmín. Je zvýšený pri obezite, niektorých malignitách a je rizikovým faktorom aterosklerózy a trombózy (41).

Pri Graves-Basedowovej chorobe je PAI 1 podľa jednej štúdie nezmenený oproti kontrolám (42), podľa druhej je jeho hladina zvýšená (43), čo by znamenalo, že Graves-Basedowova choroba je, i keď nepriamo, rizikovým faktorom aterosklerózy a trombózy.

Štúdie s hypotyreóznymi pacientmi zatiaľ chýbajú.

## Tyreopatie a interleukín 6

IL6 je prozápalový cytokín, ktorý sa vyznačuje rôznymi funkciami. Vykazuje aktivity v B bunkách a T bunkách a jeho produkcia je vyvolaná pri náhlých zápalových procesoch, ktoré sú spojené s popáleninami, vírusovými a bakteriálnymi meningitídami, ťažkými sepsami vyvolanými gramnegatívnymi baktériami, infekciami a polytraumami. Má najdlhší polčas života z prozápalových mediátorov v systémovej cirkulácii a má veľmi krátky čas aktivácie. Spúšťa tvorbu a uvoľňovanie CRP v pečeni. Tento parameter má veľké využitie v intenzívnej medicíne pri včasnom záchyťe systémových zápalových reakcií a sepsy. Je dobrým ukazovateľom zápalového procesu aj v neonatológii. Hladiny IL6 za 48 hod korelujú s mortalitou pacienta (19, 42, 44–45).

Vzťah tohto adipokínu, ktorý je súčasne aj interleukínom, k ŠŽ je dvojaký.

Je známe, že mnohé non-tyreoidálne ochorenia ovplyvňujú koncentrácie tyreoidálnych hormónov, no pacienti zostávajú klinicky eutyroidní. Mechanizmus a význam týchto zmien zostáva neznámy. Pozornosť sa v tomto smere sústreďuje na proinflatórne cytokíny, medzi ktoré patrí aj IL6, ktoré by mohli v týchto patologických procesoch vystupovať ako mediátory (44).

Okrem toho sa ukazuje, že IL6 je zvýšený aj pri subakútnej a chronickej tyreoiditíde a tyreotoxikóze indukovanej amiodaronom typu 2 (pri type 1 nebýva zvýšený). Pravdepodobne sa uvoľňuje z rozpadajúcich sa buniek. Mohol by teda byť markerom deštrukcie tkaniva ŠŽ (19, 42, 45).

## Tyreopatie a leptín

Leptín je ďalší peptidový hormón. V ľudskom organizme má početné funkcie. Jeho hlavnou úlohou je adaptácia organizmu na hladovanie. Medzi iným sa podieľa na udržiavaní energetickej homeostázy, obmedzuje príjem potravy a zvyšuje energetický výdaj, signalizuje množstvo tuku v organizme a nutričné zásoby, zvyšuje vychytávanie

glukózy a hepatálnu glukoneogézu. Plazmatické hladiny leptínu korelujú so zásobami tuku v organizme. Všeobecne vysoké koncentrácie nachádzame u pacientov s obezitou, ktorá je považovaná za tzv. stav leptínovej rezistencie (46).

Korelácia medzi leptínom a tyreoidálnymi hormónmi bola potvrdená viacerými štúdiami.

Zatiaľ čo niektoré štúdie neukazujú žiadnu asociáciu medzi hladinami leptínu a tyreoidálnymi hormónmi (47–49), iné nachádzajú pozitívnu (50, 51) alebo negatívnu (52, 53) koreláciu.

Leptínom modifikovaná citlivosť spätnej väzby na úrovni hypotalamu a hypofýzy pravdepodobne vedie k miernej elevácii TSH u eutyroidných osôb (54).

Niektoré popisujú nízke (12, 55), ďalšie zas normálne (56–58) alebo aj zvýšené (11) koncentrácie leptínu pri hypertyreóze. Podobne aj pri hypothyreóze boli nájdené jeho zvýšené (55, 58–61), nezmenené (18–20, 57) alebo dokonca aj znížené hladiny (56). Nárast sérového leptínu bol popísaný i u hypothyreózných psov (62). Na druhej strane, leptín prostredníctvom zvyšovania aktivity enzýmu jódtyroníndejodinázy typu I, ktorý mení  $T_4$  na  $T_3$ , môže zvyšovať cirkulujúci  $T_3$  (63–65).

Podľa Erayho et al objem ŠŽ pozitívne koreluje s hladinou leptínu (66). Obézní pacienti by teda mali prostredníctvom leptínu vyššie riziko rozvoja strumy.

## Tyreopatie a omentín

Omentín má mnohostranné interakcie. Jeho koncentrácie sú prekvapivo znížené u pacientov s obezitou, zvýšenou inzulínovou rezistenciou, DM typu 1 a 2 a syndrómom polycystických ovárií (67, 68).

O omentíne a jeho vzťahu k ochoreniam ŠŽ je zatiaľ veľmi málo údajov. V súčasnosti jestvujú len 2 ukončené štúdie. Obe mali rovnaký dizajn – skúmali sa hladiny omentínu u primárne hypothyreózných pacientov a porovnávali so zdravými jedincami. Výsledky boli protichodné – podľa jednej štúdie je pri hypothyreóze omentín zvýšený (67), podľa druhej zas znížený (68).

## Tyreopatie a retinol viažuci proteín 4

Retinol viažuci proteín patrí do rodiny prenášačov retinolu.

V súčasnosti je ukončená len jedna štúdia, ktorá by popisovala koreláciu medzi týmto proteínom a hormónmi ŠŽ. Podľa nej sú jeho hladiny vyššie u klinickej hypothyreózy oproti pacientom so subklinickou hypothyreózou, hypertyreózou (klinickou i subklinickou) a zdravými jedincami. Po úprave laboratórnych parametrov ako aj klinického stavu sa jeho hladiny znižujú až k hladinám zdravých kontrol (14).

## Tyreopatie a rezistín

Rezistín je adipocytokínový hormón veľmi často dávaný do súvisu s DM 2. typu, obezitou a inzulínovou rezistenciou (69). Jeho hladina klesá s vekom, u mužov je vyššia ako u žien (70). Jeho význam pri týchto patologických stavoch, či už v pozitívnom alebo negatívnom slova zmysle, je v súčasnosti veľmi diskutovaný, nakoľko sa jedná o jeden z najnovšie objavených hormónov. Je isté, že zvyšuje hladinu „zlého“ LDL-cholesterolu a bráni jeho rozkladaniu v pečeni (69).

Viaceré štúdie neukazujú žiadnu asociáciu medzi hladinami rezistínu a tyreoidálnymi hormónmi (8, 20), niektoré popisujú vysoké (11, 71–72) koncentrácie rezistínu pri hypertyreóze. Pri hypothyreóze u ľudí boli nájdené nezmenené (73) hladiny. Pokles sérového rezistínu bol popísaný u hypothyreózných potkanov (70). Na druhej strane, rezistín prostredníctvom zvyšovania aktivity enzýmu jódtyroníndejodinázy typu I, môže zvyšovať cirkulujúce  $T_3$  (74).

## Tyreopatie a tumor nekrotizujúci faktor

O tomto adipocytokíne je známe asi najviac. K bunkám, ktoré ho produkujú, patria okrem adipocytov makrofágy, monocyty, endotelové bunky, hladkosvalové bunky, aktivované lymfocyty a astrocyty. TNF $\alpha$  reguluje viacero ďalších rastových faktorov, cytokínov, transkripčných faktorov a receptorov. Môže spôsobiť smrť istých typov nádorových buniek, navodiť zvýšenú teplotu, za určitých okolností spúšťa bunkovú proliferáciu a diferenciáciu. Makrofágy začínajú vylučovať tento adipokín, pokiaľ sa do tela dostane patogén. Tým je umožnená tzv. lokálna imunitná odpoveď, ktorá spočíva v aktivácii endotelu okolitých vlásočnic, ich zvýšenej priepustnosti a v zvýšenom zrážaní krvi v mieste infekcie (75).

Pri hypertyreóze aj hypothyreóze akejkolvek etiológie je sérová koncentrácia TNF $\alpha$  zvýšená. Pri liečbe hypertyreózy s následnou úpravou tyreoidálnych hormónov do normálu hladina TNF klesá. To však neplatí pri liečbe hypothyreózy, tam zostáva hladina nezmenená (76).

## Tyreopatie a vaspín

Vaspín sa okrem tukových buniek produkuje v niektorých kožných, pankreatických a žalúdočných bunkách a v hypotalame. Priamo koreluje s obezitou, inzulínovou rezistenciou a teda aj s DM 2. typu (77). In vitro boli popísané jeho protizápalové účinky na cievnu stenu (78).

V súčasnosti sú 3 štúdie, dve humánne a jedna animálna, popisujúce vzťah vaspínu k metabolizmu ŠŽ. U potkanov, u ktorých bola hypertyreóza vyvolaná umelo, došlo k výraznému poklesu koncentrácie vaspínu (79). Humánne štúdie sa zaoberali hypothyreóznymi pacientmi. Tá prvá zistila taktiež pokles vaspínu pri centrálnej hypothyreóze (80). Druhá nezistila žiadnu súvislosť medzi týmto adipokínom a primárnou hypothyreózou (81).

## Tyreopatie a visfatín

Visfatín je adipocytokínový enzým. Okrem jeho početných funkcií napr. pri syntéze nikotínamidadenínukleotidu, dozrievaní buniek hladkej svaloviny ciev, inhibícii apoptózy neutrofilov atď., sa podieľa na zvyšovaní inzulínovej senzitivity prostredníctvom aktivácie inzulínových receptorov (82).

Zvýšené hladiny visfatínu môžeme nájsť pri rôznych chronických zápalových ochoreniach, napr. reumatoidnej artritíde alebo chronických zápaloch črevnej sliznice ako ulcerózna kolitída alebo Crohnova choroba (83).

Niektoré štúdie zistili, že pri hypertyreóze (skúmaní boli najmä pacienti s Graves-Basedowovou chorobou) je visfatín zvýšený (84–86) (tento stav sa nazýva aj tzv. stavom visfatínovej rezistencie a je pri hypertyreóze spojený s nárastom inzulínovej rezistencie) alebo znížený (87, 88). Ozkaya et al, Caixàs et al, Han et al a Guzel et al popísali

vyššie hladiny visfatínu pri hypotyreóze (skúmaní boli najmä pacienti s Hashimotovou tyreoiditídou), pričom po úprave tyreoidálnych parametrov vhodnou liečbou sa upravili i hladiny tohto enzýmu (59, 60, 86, 88, 89), čo je v protiklade s Caixàsom et al, ktorí u pacientov s hypotyreózou zistili eleváciu tohto adipocytokínu (89). Podľa Ozkayho et al sérové hladiny visfatínu u eutyroidných pacientov pozitívne korelujú s  $fT_3$  a  $fT_4$  (88).

O vzťahoch ďalších adipocytokínov k ochoreniam ŠŽ zatiaľ chýbajú akékoľvek údaje.

## Diskusia

Závery štúdií sú mimoriadne kontroverzné z viacerých príčin. Predovšetkým si je treba uvedomiť, že prakticky všetky vyššie uvedené štúdie majú rôzne dizajny. Niektoré sú animálne, iné humánne. Pri niektorých sa skúma len funkčný stav ŠŽ, t.j. hypotyreóza alebo hypertyreóza, bez vyšetrovania jej etiológie (napr. v jednej skupine pacientov s hypotyreózou sa môže stretnúť jedinec s Hashimotovou tyreoiditídou s jedincom s hypotyreózou po totálnej tyreoidektómii pre karcinóm), u iných sa berie ohľad aj na príčinu tyreopatie. Pacienti s hypotyreózou sú niekedy bez liečby, inokedy na substitučnej liečbe, pričom temer nijaká štúdia sa nezaobrá úspešnosťou substitúcie u jednotlivých pacientov. Hypertyreóza a hypotyreóza sú v jednotlivých štúdiách klinické a niekedy subklinické. Je známe, že ŠŽ s vekom atrofuje a teda sa postupne znižuje jej funkcia. O zmene produkcie adipocytokínov tkanivami v procese starnutia nie sú údaje. Vyššie uvedené štúdie sa poväčšine vekom pacientov alebo zdravých kontrol nezaobierajú. Navyše nie je dostatok poznatkov o prípadnom rozdieli tvorby adipocytokínov u muža a u ženy. Obdobne sa štúdie pohlavím nezaobierajú, skúmanými jedincami sú poväčšine ženy, keďže tie majú častejšie tyreopatie. Ďalej netreba zabúdať na to, že hladiny jednotlivých adipocytokínov nezávisia len od funkčného stavu ŠŽ, ale aj od mnohých iných pridružených ochorení prevažne metabolického

charakteru. Prítomnosť alebo neprítomnosť týchto ochorení v štúdiách často zohľadňovaná nebola. Celkovo možno teda konštatovať, že pri porovnávaní jednotlivých štúdií sa porovnáva neporovnateľné.

Ďalšou oprávnenou námietkou môže byť fakt, že meranie sérových hladín adipokínov môže byť zavádzajúce. Výhodnejšou a modernejšou technikou môže byť metóda mikrodialýzy podkožného tukového tkaniva. Základom tejto techniky je zavedenie špeciálneho katétra vybaveného semipermeabilnou membránou do podkožného tukového tkaniva, z ktorého sa v priebehu sledovania trvajúceho niekoľko hodín kontinuálne premývaním získava vzorka intersticiálnej tekutiny, ktorá obsahuje rôzne cytokíny a adipokíny (90). Inou relatívne modernou metódou je meranie exprese mRNA vybraných adipokínov v leukocytoch v periférnej krvi (91). Vo vyššie uvedených štúdiách ale neboli tieto metódy použité ani raz.

Veľmi otáznym je aj praktický klinický význam týchto štúdií. Na hladiny jednotlivých adipokínov vplyva obrovské množstvo rôznych faktorov, nielen ochorenia ŠŽ. Pravdepodobne aj preto túto problematiku jednotlivé vedecké pracoviská postupne opúšťajú. Po roku 2013 sa práce s touto témou vyskytujú už len sporadicky.

## Záver

Ako vyplýva z hore uvedeného, výsledky štúdií pri jednotlivých adipokínoch sú väčšinou veľmi protichodné, niektoré práce vzájomnú koreláciu ani nenachádzajú. U väčšiny týchto proteínov štúdie zatiaľ ešte ani neexistujú.

Vzťah tyreoidálneho metabolizmu a adipocytokínov je treba ďalej skúmať a objasniť, pretože aktuálne sa nie je možné jednoznačne vyjadriť k ich vplyvu na tyreoidálne ochorenia, hoci štúdie zamerané na túto problematiku prebiehajúce už niekoľko desiatok rokov ešte stále nevnesli takmer žiadne svetlo do tejto zložitej problematiky, a tým pádom ich prínos do praktickej medicíny je stále takmer nulový.

## LITERATÚRA

1. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003; 19: 457–466.
2. Krahulec B. Patogenéza komplikácií obezity. *Vnitř Lék* 2010; 56: 1050–1052.
3. Fernández-Real JM, Lopey-Bermejo A, Sasamitjana R, et al. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2714–2718.
4. Cabanelas A, Cordeiro A, Santos Almeida NA, et al. Effect of triiodothyronine on adiponectin expression and leptin release by white adipose tissue of normal rats. *Horm Metab Res* 2010; 42: 254–260.
5. Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem* 2004; 93: 491–496.
6. Saito T, Kawano T, Saito T, et al. Elevation of serum adiponectin levels in Basedow disease. *Metab* 2005; 54: 1461–1466.
7. Yu H, Yang Y, Zhang M, et al. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutr Metab* 2006; 3: 13.
8. Siemińska L, Niedzicka D, Pillich A, et al. Serum concentrations of adiponectin and resistin in hyperthyroid Graves' disease patients. *Eur J Clin Invest* 2008; 31: 745–749.
9. Seifi S, Tabandeh MR, Nazifi S, et al. Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones. *J Physiol Biochem* 2012; 68: 193–203.
10. Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: An experimental and clinical update. *Endocr Connect* 2013; 2: 30–38.
11. Kim BY, Mok JO, Kang SK, et al. The relationship between serum adipocytokines and Graves' ophthalmopathy. *Endocr J* 2016; 63: 425–430.
12. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, et al. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 621–629.
13. Altinova AE, Törüner FB, Bukan N, et al. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 530–535.
14. Kokkinos S, Papayoglou D, Zisimopoulos A, et al. Retinol binding protein-4 and adiponectin levels in thyroid overt and subclinical dysfunction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 87–92.
15. Nagasaki T, Inaba M, Hiura Y, et al. Plasma levels of adiponectin and soluble thrombomodulin in hypothyroid patients with normal thyroid function following levothyroxine replacement therapy. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 571–577.
16. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4930–4937.
17. Pontikides N, Loustis K, Koliakos G, et al. Serum cytokines levels in hypothyroidism before and after treatment: relationship with body weight and body composition. *Proceedings of the 31st European Thyroid Association Meeting* 2006. Naples 144, 197.
18. Iglesias P, Díez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. *Cytokine* 2007; 40: 61–70.
19. Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudła B, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 112–116.
20. Kaplan O, Uzum AK, Aral H, et al. Unchanged serum adipokine concentrations in the setting of short-term thyroidectomy-induced hypothyroidism. *Endocr Pract* 2012; 18: 887–893.



21. Yldiz BO, Aksoy DY, Harmanci A, et al. Effects of L-thyroxine therapy on circulating leptin and adiponectin levels in subclinical hypothyroidism: a prospective study. *Arch Med Res* 2013; 44: 317–320.
22. Soriguer F, Valdes S, Morcillo S, et al. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 1202–1209.
23. Ozcelik F, Yuksel C, Arslan E, et al. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatos-teatosis and insulin resistance. *Arch Med Res* 2013; 44: 273–280.
24. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34–41.
25. O'Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, et al. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1492: 72–80.
26. Scott IC, Masri B, D'Amico LA, et al. The G protein-coupled receptor agtr1b regulates early development of myocardial progenitors. *Dev Cell* 2007; 12: 403–413.
27. Zeng XX, Wilm TP, Sepich DS, et al. Apelin and its receptor control heart field formation during zebrafish gastrulation. *Dev Cell* 2007; 12: 391–402.
28. Xie H, Tang SY, Cui RR, et al. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regul Pept* 2006; 134: 118–125.
29. Principe A, Melgar-Lesmes P, Fernández-Varo G, et al. The hepatic apelin system: A new therapeutic target for liver disease. *Hepatology* 2008; 48: 1193–1201.
30. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764–1771.
31. Kechyn S, Barnes G, Howard L. Assessing dynamic changes in plasma apelin concentration in response to maximal exercise in man. *Eur Respir J* 2015; 46: PA2316.
32. Lambrecht NW, Yakubov I, Zer C, et al. Transcriptomes of purified gastric ECL and parietal cells: identification of a novel pathway regulating acid secretion. *Physiol Genomics* 2006; 25: 153–165.
33. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Åhrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131: 12–17.
34. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764–1771.
35. Yasar HY, Demirpence M, Colak A, et al. Serum irisin and apelin levels and markers of atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2019; 63: 16–21.
36. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198: 977–985.
37. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 4687–4694.
38. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821–1830.
39. Gong N, Gao C, Chen X, et al. Adipokine expression and endothelial function in subclinical hypothyroidism rats. *Endocr Connect* 2018; 7: 295–304.
40. Europem. Anotace. (cit. 2018–09–17) Dostupné z www: <<https://europepmc.org/abstract/med/28872087>>. Li Y, Chang J, Jiang T, et al. Serum level of chemerin and bone mineral density in patients with Graves disease. *J Cent South Univ* 2017; 42(8): e947–e952. Dostupné z DOI: <10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.012>
41. Carter JC, Church FC. Obesity and breast cancer: the roles of peroxisome proliferator-activated receptor-γ and plasminogen activator inhibitor-1. *PPAR Research* 2009; 345320.
42. Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 607–611.
43. Rosc D, Zastawna E, Drewniak W, et al. Plasminogen activators (tissue type t-PA, urokinase type u-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in Graves disease. *Med Sci Monit* 1998; 4: 975–978.
44. Davies PH, Black EG, Sheppard MC, et al. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. *CLin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 199–205.
45. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Interleukin-6: a marker of thyroid destructive process? *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 1424–1427.
46. Ambati S, Kim HK, Yang KY, et al. Effects of leptin on apoptosis and adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 378–384.
47. Torgerson JS, Carlsson B, Stenlöf F, et al. A low serum leptin level at baseline and a large early decline in leptin predict a large 1-year weight reduction in energy-restricted obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4197–4203.
48. Näslund E, Andersson I, Degerblad M, et al. Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men. *J Intern Med* 2000; 248: 299–308.
49. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child* 2002; 87: 320–323.
50. Yoshida T, Momotani M, Hayashi M, et al. Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 299–302.
51. Nakamura T, Nagasaka S, Ishikawa S, et al. Association of hyperthyroidism with serum leptin levels. *Metabolism* 2000; 49: 1285–1288.
52. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997; 138: 4485–4488.
53. Zabrocka L, Klimek J, Swierczynski J. Evidence that triiodothyronine decreases rat serum leptin concentration by down-regulation of leptin gene expression in white adipose tissue. *Life Sci* 2006; 79: 1114–1120.
54. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: Evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3284–3291.
55. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49: 583–588.
56. Valcavi R, Zini M, Peino R, et al. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1632–1634.
57. Corbetta S, Englaro P, Giambona S, et al. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 659–663.
58. Leonhardt U. Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998; 157: 75–79.
59. Soriguer F, Valdes S, Morcillo S, et al. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 1202–1209.
60. Guzel S, Seven A, Guzel EC, et al. Visfatin, leptin, and TNF-α: Interrelated adipokines in insulin-resistant clinical and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2013; 38. Dostupné z DOI: <[doi.org/10.3109/07435800.2012.760588](https://doi.org/10.3109/07435800.2012.760588)>
61. Bétry C, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab* 2015; 41: 248–251.
62. Mazaki-Tovi M, Feuermann Y, Segev G, et al. Increased serum leptin and insulin concentrations in canine hypothyroidism. *Vet J* 2010; 18: 109–114.
63. Macek Jílková Z, Pavelka S, Flachs P, et al. Modulation of type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in white adipose tissue by nutrition: possible involvement of leptin. *Physiol Res* 2010; 59: 61–69.
64. Luvizotto RA, Conde SA, Sibio MT, et al. Administration of physiologic levels of triiodothyronine increases leptin expression in calorie-restricted obese rats, but does not influence weight loss. *Metabolism* 2010; 59: 1–6.
65. Journals.Anotace. (cit. 2018–09–17) Dostupné z www: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074856>>. de Oliveira M, Luvizotto A, Olimpio RM, et al. Triiodothyronine increases mRNA and protein leptin levels in short time in 3T3-L1 adipocytes by PI3K pathway activation. *PLoS One* 2013; 8(9). Dostupné z DOI: <[doi.org/10.1371/journal.pone.0074856](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074856)>
66. Eray E, Sari F, Ozdem S, et al. Relationship between thyroid volume and iodine, leptin, and adiponectin in obese women before and after weight loss. *Med Princ Pract* 2011; 20: 43–46.
67. Gao CX, Yang B, Guo Q, et al. High thyroid-stimulating hormone level is associated with the risk of developing atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res* 2015; 47: 220–224.
68. Cerit ET, Akturk M, Altinova AE, et al. Evaluation of body composition changes, epicardial adipose tissue, and serum omentin-1 levels in overt hypothyroidism. *Endocrine* 2015; 49: 196–203.
69. Stumvoll M, Häring H. Resistin and adiponectin – of mice and men. *Obesity* 2002; 10: 1197–1199.
70. Nogueiras R, Guailillo O, Caminos JE, et al. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res* 2003; 11: 408–414.
71. Krassas G E, Pontikides N, Loustis K, et al. Resistin levels in hyperthyroid patients before and after restoration of thyroid function: relationship with body weight and body composition. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 217–221.
72. El Gawad SS, El Kenawy F, Mousa AA, et al. Plasma levels of resistin and ghrelin before and after treatment in patients with hyperthyroidism. *Endocr Pract* 2012; 18: 376–381.
73. Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, et al. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: relationship with insulin levels and anthropometric parameters. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 606–612.
74. Ziora, KT, Oswiecimska JM, Swietochowska E, et al. Assessment of serum levels resistin in girls with anorexia nervosa. Part II. Relationships between serum levels of resistin and thyroid, adrenal and gonadal hormones. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 697–703.
75. Murphy K, Travers P, Walport M. Janeway's Immunobiology. 7<sup>th</sup> ed. Garland Science: New York (USA) 2008.
76. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, et al. Serum concentrations of tumor necrosis factor-α and soluble tumor necrosis factor-α receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 515–521.
77. Blüher M. Vaspilin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine* 2012; 41: 176–182.

78. Stančík M, Mokáň M, Sádová I, et al. Úloha vaspínu v patogenéze koronární choroby srdce. *Vnitř Lék* 2015; 61: (Suppl. 2): 14–19.
79. Gonzalez CR, Caminos JE, Vazquez MJ, et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *Journal of Physiology*. 2009; 587: 3741–3750.
80. Handisurya A, Riedl M, Vila G, et al. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obesity Surgery* 2010; 20: 198–203.
81. Cinar N, Gülçelik NE, Aydın K, et al. Serum vaspin levels in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: 563–569.
82. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol and Cell Biol* 1994; 14: 1431–1437.
83. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–1758.
84. Tanaka M, Nozaki M, Fukuhara A, et al. Visfatin is released from 3T3-L1 adipocytes via a non-classical pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 194–201.
85. Chu CH, Lee JK, Wang MC, et al. Change of visfatin, C-reactive protein concentrations, and insulin sensitivity in patients with hyperthyroidism. *Metabolism* 2008; 57: 1380–1383.
86. Han J, Zhang TO, Xiao WH, et al. Up-regulation of visfatin expression in subjects with hyperthyroidism and hypothyroidism is partially relevant to a nonlinear regulation mechanism between visfatin and tri-iodothyronine with various concentrations. *Chin Med J* 2012; 125: 874–881.
87. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 490–497.
88. Ozkaya M, Sahin M, Cakal E, et al. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 435–439.
89. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J, et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 733–738.
90. Imrich R. Metabolické dôsledky chronického zápalu. In: Úvod do imunológie a patogenéza vybraných autoimunitných ochorení. Bratislava: Vydavateľstvo UK 2016, 33–34.
91. Smékal A, Václavík J, Stejskal D, et al. Je u mladých pacientů s infarktem myokardu možné vyšetřovat expresi adipokinů v leukocytech periferní krve? In: XXXII. dny mladých internistů. *Vnitř Lék* 2013; 59: 1P1–1P36.