

Tuková buňka stále plodnější – editorial

P. Sucharda

III. interní klinika 1. Lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Tajtáková M et al. Sérová hladina retinol-binding proteinu 4 u obézních s inzulinovou rezistencí a jedinců s diabetem 2. typu léčených metformínem. *Vnitř Lék* 2007; 53(9): 960–963.

Když před téměř 20 lety profesor Jiří Šonka přednášel a publikoval o tukové tkáni jako „zdroji a cíli hormonů“, bylo to výsledkem průniku jeho vědecké dráhy metabolicky zaměřeného endokrinologa a velmi prakticky orientované činnosti obezitologické. V té době byly jedinými známými hormony vytvářenými v adipocytech estrogeny. Monografie profesora Pera Björntorpa, autora hormonální teorie původu abdominální obezity, z roku 1992 neříká o hormonech tukové tkáně prakticky nic. Až objev leptinu týmem profesora J. Friedmana v roce 1994 odstartoval explozi poznatků o tukové tkáni jako největším endokrinním orgánu lidského těla. K více než 20 známým hormonálním produktům adipocytů se letos zařadil i retinol-binding protein 4 (RBP4), látka dosud známá jako jediná specifická transportní bílkovina pro vitamin A produkovaná v játrech.

Zásadní poznatky přinesly práce výzkumné skupiny prof. Barbary B. Kahnové z Harvardu: exprese RBP4 je zvýšená v tukové tkáni myši s vyřazeným glukózovým přenašečem Glut4 a sérové hladiny RBP4 jsou zvýšené u inzulinrezistentních myši, obézních lidí a diabetiků 2. typu. Syntetický retinoid fenretinid normalizuje tyto zvýšené hodnoty (zvýšenou močovou exkreci

RBP4) a zlepšuje inzulinovou rezistenci obézních myši [11].

První klinická studie, publikovaná v červnu roku 2006, ukázala, že sérové koncentrace RBP4 přesvědčivě korelují se stupněm inzulinové rezistence nejen u osob s porušenou glukózovou tolerancí a diabetem 2. typu, ale i obézních jedinců s normální tolerancí glukózy, a dokonce i u neobézních, nediabetických příbuzných pacientů s cukrovkou 2. typu [2].

Další práce, dostupné do poloviny února roku 2007, kdy píše tento komentář, ukazují, že situace zdaleka není tak jednoznačná. Studie Jankeho et al našla cirkulující RBP4 ve zcela srovnatelných koncentracích u osob s normální hmotností, nadváhou i obezitou [4]. Počty vyšetřených osob přitom jsou obdobné jako v práci Grahama et al [2]. K obdobným závěrům došli výzkumníci Česko-francouzské laboratoře klinického výzkumu obesit při 3. lékařské fakultě UK, kteří také neprokázali korelaci mezi plazmatickou hladinou RBP4 a stupněm inzulinové senzitivity, množstvím viscerálního tuku a BMI [10]. Nepřítomnost korelace mezi RBP4 a inzulinorezistencí hlásí bývalý doktorand naší kliniky Josef Šilha z týmu prof. Murphyho ve Winnipegu [8], práce

Stefana et al z Tübingen popírá souvislost mezi cirkulujícím RBP4 a celkovým i viscerálním tukem, na druhé straně potvrzuje negativní korelaci mezi RBP4 a citlivostí k inzulinu [7].

Předložená práce Tajtákové et al je prioritní v tom, že RBP4 byl stanoven i u obézních diabetiků, léčených metformínem. O tomto biguanidovém antidiabetiku víme, že zlepšuje inzulinovou rezistenci, a to dokonce nezávisle na hypoglykemizujícím účinku [5].

Zjištěné rozdíly v koncentracích RBP4 inzulinorezistentních obézních pacientů bez diabetu a diabetiků léčených metformínem jsou přesvědčivé. Ovšem ke zjištění, zda léčba metformínem ovlivňuje koncentrace RBP4, by bylo potřebné sledovat skupinu diabetiků před a po nasazení metforminu, nejlépe v randomizované, dvojité zaslepené, dostatečně dlouhé studii. Také srovnání obézních s inzulinorezistentních, ale bez diabetu (tedy bez poruchy sekrece inzulinu?) s diabetiky je problematické.

Za nekorektní považuji, že autorky uvádějí v seznamu literatury studie, které se zabývaly stejnou problematikou, ale s jejich nálezy a závěry se v diskusi nevyrovnávají. Týká se to zejména již zmíněné práce Jankeho et al [4], jejichž výsledky jsou v přímém

rozporu, tak článku Cho et al, která výsledky autorek z větší části (ale ne zcela) podporuje [1].

Ze současných poznatků nelze vyvozovat kauzální vztah mezi produkcí RBP4 a Glut4 [2,6]. Vztah mezi cirkulujícím RBP4 na jedné straně a tělesnou hmotností, resp. množstvím tělesného tuku a senzitivitou k inzulinu na straně druhé je nejednoznačný. Japonští autoři vyšetřili téměř 500 osob s normální glukózovou tolerancí a ne našli vztah ani ke koncentraci inzulinu nalačno, ani ke glykemii nalačno [9]. Je tedy přinejmenším předčasné se domnívat, že by stanovení RBP4 mohlo sloužit jako včasný a dostatečně citlivý klinický marker poruchy glukózového metabolismu, lepší než současné kritérium hraniční glykemie nalačno (FPG). Nicméně další studium této problematiky jistě přinese zajímavé výsledky, tak jako zcela recentní studie 33 obézních 3. stupně, kteří během 6 měsíců po bandáži žaludku nejen významně zhubli, ale poklesl i jejich RBP4 v séru [3]. Na rutinní sta-

novení tohoto adipokinu však osobně nevěřím.

Literatura

1. Cho YM, Youn BS, Lee H et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2457–2461.
2. Graham TE, Yang Q, Blüher M et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *NEJM* 2006; 354: 2552–2563.
3. Haider DG, Schindler K, Prager G et al. Serum retinol-binding protein-4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrin Metab* 2006 (doi:10.1210/jc.2006–1839)
4. Janke J, Engeli S, Boschmann M et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* 2006; 55: 2805–2810.
5. Kraemer de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006; 29: 1083–1089.
6. Polonsky KS. Retinol-binding protein 4, insulin resistance, and type 2 diabetes. *NEJM* 2006; 354: 2596–2598.

7. Stefan N, Hennige AM, Staiger H et al. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat, but not with total-, subcutaneous-, visceral-, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care* 2007; (dc06-2342) (Epub, v tisku)
8. Šilha JV, Nyomba BL, Leslie WD et al. Ethnicity, insulin resistance, and inflammatory adipokines in women at high and low risk for vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 286–291.
9. Takashima N, Tamoike H, Iwai N. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. Letter to the editor. *NEJM* 2006; 355: 1392–1393.
10. Vítková M, Bajzova M, Kováčiková M et al. Plasmatické hladiny retinol binding proteinu v souvislosti s množstvím viscerální tukové tkáně a stupněm insulinové resistance. *Sborník konference Obezitologie 2006, Brno 9.–11.11.2006.*
11. Yang Q, Graham TE, Mody N et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356–362.

prim. MUDr. Petr Sucharda, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: psuch@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 11. 2. 2007