

Rola adipokina w patogenezie twardziny układowej – badania własne i przegląd literatury

The role of adipokines in the pathogenesis of systemic sclerosis – original results and short literature review

Anna Olewicz-Gawlik¹, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska², Kamilla Klama¹, Stefan Mackiewicz¹, Wojciech Silny², Paweł Hrycaj¹

¹Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Zakładu dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Słowa kluczowe: adipokiny, choroby reumatyczne, twardzina układowa.

Key words: adipokines, rheumatic diseases, systemic sclerosis.

Streszczenie

Wzmoczone zainteresowanie rolą białej tkanki tłuszczowej zapoczątkowane zostało w 1994 r. odkryciem leptyny. Obecnie biała tkanka tłuszczowa jest postrzegana jako narząd endokryny, produkujący znaczne ilości bioaktywnych cząsteczek, zwanych adipokinami, które m.in. wpływają na funkcjonowanie mózgu, wątroby, mięśni szkieletowych oraz układu immunologicznego. Celem przedstawionej pracy jest krótka charakterystyka roli adipokina w patogenezie chorób reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem twardziny układowej, na podstawie danych literaturowych i badań własnych.

Summary

The increased interest in the role of white adipose tissue started in 1994 with the discovery of leptin. Nowadays adipose tissue is perceived as an endocrine organ that in addition to regulation of fat mass produces a large number of bioactive mediators, called adipokines, which among other things can regulate the function of brain, liver, skeletal muscles and the immune system. In the present article we briefly summarize the current data on the role of adipokines in the pathogenesis of rheumatic diseases, particularly systemic sclerosis.

Wstęp

Biała tkanka tłuszczowa składa się z adipocytów osadzonych w sieci luźnej tkanki łącznej zawierającej prekursorów adipocytów, fibroblasty, komórki układu immunologicznego oraz różne inne typy komórek. Do niedawna tkankę tłuszczową postrzegano jako magazyn energii, mało interesujący z naukowego punktu widzenia. Narastający w ostatnich kilku dekadach problem otyłości i jej następstw metabolicznych, takich jak cu-

krzyca i nadciśnienie tętnicze, spowodował gwałtowny wzrost zainteresowania rolą tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. Obecnie tkankę tłuszczową uważa się za narząd endokryny, produkujący i wydzielający znaczne ilości cząsteczek bioaktywnych, tzw. adipokina, uczestniczących w regulacji homeostazy ustroju, ciśnienia tętniczego, metabolizmu tłuszczów i węglowodanów, procesu zapalenia, aterosklerozy.

Od 1994 r., kiedy odkryto leptynę [1], opisano ponad 50 adipokina, oddziałujących w mechanizmach endo-

Adres do korespondencji:

dr med. Anna Olewicz-Gawlik, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań, tel. +48 61 854 72 10, faks +48 61 854 72 12, e-mail: anolegaw@wp.pl

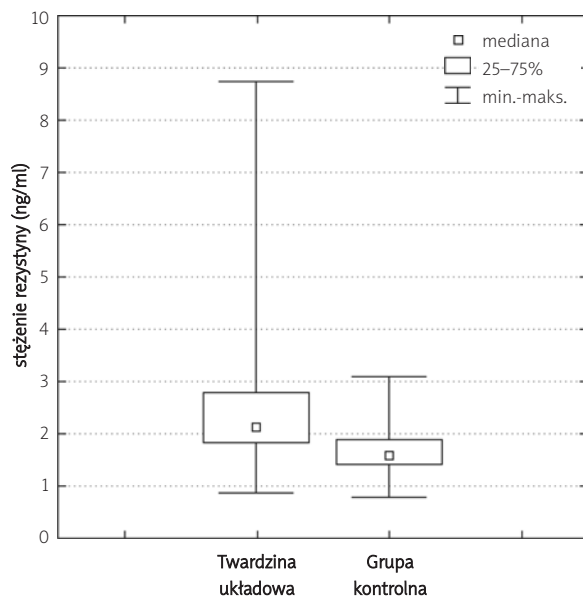
para-, auto- i jukstakrynowych. Różniczne i ważne funkcje adipokiny w organizmie człowieka skutkują złożonymi powiązaniem pomiędzy białą tkanką tłuszczową,

Tabela I. Parametry kliniczne i laboratoryjne chorych na twardzinę układową (n = 34)

Table I. Clinical and laboratory parameters of systemic sclerosis patients (n = 34)

Badane parametry	Średnia	Minimum	Maksimum	SD
ocena skóry wg Rodnana	23,71	9,00	45,00	8,90
OB (mm/godz.)	23,24	1,00	54,00	14,11
CRP (mg/l)	22,45	0,00	152,56	35,43
C3 (mg/dl)	129,53	73,60	165,50	18,50
C4 (mg/dl)	18,66	11,50	32,20	4,92
rezystyna (ng/ml)	2,76	0,88	8,75	1,73
BMI	23,78	14,20	32,91	4,73

SD – odchylenie standardowe, n – liczba chorych w grupie badanej



Ryc. 1. Surowicze stężenie rezystyny u chorych na twardzinę układową i osób z grupy kontrolnej. Stężenie rezystyny było istotnie statystycznie wyższe w grupie osób chorych w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,0002$).

Fig. 1. Serum resistin concentration in systemic sclerosis patients and healthy controls. The level of resistin was significantly higher in the systemic sclerosis group when compared to healthy subjects ($p = 0.0002$).

zaburzeniami metabolicznymi i zapalnymi chorobami autoimmunologicznymi. Wykazano, że adipokiny odgrywają rolę w patogenezie wielu chorób reumatycznych. Zaobserwowano m.in. zmniejszone stężenie leptyny u chorych na twardzinę układową [2], a w przypadku rezystyny opisano jej rolę w procesie włóknienia trzustki [3], co może mieć określone implikacje także w przypadku twardziny układowej.

Cel pracy

Celem pracy było określenie związku pomiędzy surowiczym stężeniem adipokiny rezystyny a objawami klinicznymi i markerami laboratoryjnymi twardziny układowej oraz porównanie otrzymanych u chorych wartości stężeń badanej adipokiny do stężeń u osób zdrowych.

Materiał i metody

Badaniom poddano 34 chorych na twardzinę układową (30 kobiet, 4 mężczyzn) spełniających kryteria opracowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne [4], w tym 25 z postacią uogólnioną choroby i 9 z postacią ograniczoną. Wszyscy chorzy zostali poinformowani o celu i przebiegu badania oraz wyrazili świadomą zgodę na udział w nim. Surowice kontrolne (28 kobiet i 2 mężczyzn) zakupiono w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu.

Chorzy zostali poddani badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu wraz z oceną grubości skóry wg Rodnana [5]. Czas trwania choroby był mierzony od pojawienia się objawu twardziny układowej innego niż objaw Raynauda. Krew żylną pobierano od chorych do próbek na OB oraz na skrzep. Aktywność zapalną choroby oceniano za pomocą wartości OB (metoda Westergrena), stężenia białka C-reaktywnego (CRP, metoda ELISA, BioCheck, USA) oraz stężeń składników dopełniacza C3 i C4 (metoda immunoelektroforezy radialnej). Obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) badano metodą immunofluorescencji pośredniej na komórkach HEp2 (Euroimmun, Niemcy), wykrywano również obecność przeciwciał przeciwko rozpuszczalnym antygenom jądrowym (ENA) metodą *western blot* (Euroimmun, Niemcy). Surowicze stężenie rezystyny oceniano za pomocą komercyjnych zestawów ELISA (R&D Systems, Stany Zjednoczone).

Dane demograficzne grupy badanej przeanalizowano za pomocą metod statystyki opisowej. Do oceny zależności pomiędzy parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi u chorych na twardzinę układową zastosowano nieparametryczny test korelacji porządku rang Spearmana. Do porównania stężeń rezystyny pomiędzy grupą badaną a kontrolną zastosowano test U Manna-

-Whitneya. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. Wszystkie analizy wykonano z użyciem programu Statistica (Statsoft, 2005. Statistica version 7.1, www.statsoft.com).

Wyniki

Średni wiek chorych wynosił $52,1 \pm 13,5$ roku, a średni czas trwania choroby $11,3 \pm 0,1$ roku. Średni wiek osób z grupy kontrolnej wynosił $47,1 \pm 8,5$ roku. U wszystkich chorych występował objaw Raynauda w odpowiedzi na niską temperaturę, owrzodzenia palców zaobserwowano u 55,8% chorych, zapalenie stawów i duszność u 47,1% chorych, zajęcie nerek (przewlekła choroba nerek i/lub białkomocz, i/lub krwinkomocz, i/lub kryza nerkowa) u 8,8% chorych, zapalenie mięśni (objawy kliniczne i zwiększone stężenie kinazy kreatynowej) u 2,9% chorych. Przeciwciała przeciwjądrowe były obecne w surowicy u 82,4% chorych. Połowa chorych była leczona cyklofosfamidem, 5 pacjentów otrzymywało azatioprynę.

Wartości pozostałych otrzymanych w grupie badanej parametrów klinicznych i laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I.

Stwierdzono istotnie statystycznie większe stężenie rezystyny w grupie osób chorych na twardzinę układową w porównaniu z grupą kontrolną ($2,8 \pm 1,7$ vs $1,7 \pm 0,5$ ng/ml, $p = 0,0002$) (ryc. 1). Surowicze stężenie rezystyny nie korelowało z żadnym z ocenianych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Omówienie i wnioski

Wiedza o znaczeniu adipokin i ich roli w patogenezie chorób reumatycznych nieustannie się pogłębia. Wiadomo obecnie, że adiponektyna stymuluje produkcję interleukiny 8 przez fibroblasty u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [6], a jej stężenie jest zwiększone u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) z zajęciem nerek [7]. Zwiększone stężenie leptyny opisano u chorych na RZS [8] i u kobiet z zaostreniem TRU [9].

Rezystyna jest adipokiną należącą do rodziny białek FIZZ (*found in inflammatory zone*) lub RELM (*resistin-like molecules*). Wykazano, że rezystyna zwiększa aktywność promotora dla endoteliny 1 [10], czynnika powodującego skurcz naczyń krwionośnych i odgrywającego istotną rolę w patogenezie twardziny układowej. Inna grupa badaczy dowiodła ponadto bezpośredniego działania rezystyny powodującego dysfunkcję śródbłonna oraz wpływ opisywanej adipokiny na proces angiogenezy, w tym proliferację i migrację komórek endotelialnych [11]. Wskazano także na zwiększone stężenie rezystyny jako prawdopodobną przyczynę włóknienia

trzustki w przewlekłym zapaleniu tego narządu [3]. Wspomniane dane literaturowe wskazują na potencjalną rolę rezystyny w patogenezie twardziny układowej.

Z przedstawionych powyżej wyników badania można wyciągnąć podobne wnioski. Chociaż zwiększone surowicze stężenie rezystyny u chorych na twardzinę układową raczej nie jest markerem aktywności badanej choroby, na co wskazuje brak korelacji z wykładnikami klinicznymi i laboratoryjnymi twardziny układowej, to jednak nie można na podstawie zgromadzonych danych wykluczyć związku pomiędzy rezystyną a aktywnością samego procesu włóknienia. Wyniki przedstawionego badania, traktowanego jako pilotażowe, zachęcają do podjęcia dalszych badań nad rolą rezystyny w tej heterogenicznej i nieuleczalnej dotychczas chorobie.

Piśmiennictwo

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
2. Kotulska A, Kucharz EJ, Brzezińska-Wcisło L, et al. A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 300-302.
3. Adrych K, Smoczyński M, Sledziński T, et al. Increased Serum Resistin Concentration in Patients With Chronic Pancreatitis: Possible Cause of Pancreatic Fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2008 Sep 29 [Epub ahead of print].
4. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
5. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
6. Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, et al. Adiponectin stimulates IL-8 production by rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378: 218-223.
7. Rovin BH, Song H, Hebert LA, et al. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 2005; 68: 1825-1833.
8. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, et al. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 2006; 99: 1078-1083.
9. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002; 22: 138-141.
10. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-740.
11. Mu H, Ohashi R, Yan S, et al. Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 146-157.