

Úloha adiponektinu při zvýšené inzulinové senzitivitě u pacientek s anorexia nervosa

I. Dostálová^{1,2}, K. Smitka¹, H. Papežová³, H. Kvasničková¹, J. Nedvídková¹

¹Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

²Katedra fyziologie živočichů a vývojové biologie Přírodovědecké fakulty UK, Praha, vedoucí katedry doc. RNDr. Petr Folk, CSc.

³Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Souhrn: Cílem studie bylo určit vztah mezi plazmatickými hladinami adipocytárního hormonu adiponektinu a inzulinovou senzitivitou u pacientek s anorexia nervosa (AN). AN je závažné psychiatrické onemocnění charakterizované především těžkou podvýživou a ztrátou tukové tkáně. V předložené studii byly sledovány plazmatické koncentrace adiponektinu, inzulinu a glukózy u 10 pacientek s AN restriktivního typu a u 12 zdravých kontrolních žen. Plazmatické koncentrace adiponektinu byly signifikantně zvýšené u pacientek s AN ($p < 0,01$) a negativně korelovaly s indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) a procentem tělesného tuku u obou sledovaných skupin. Plazmatické hladiny adiponektinu negativně korelovaly s plazmatickou koncentrací inzulinu pouze u pacientek s AN. Za použití modelu stanovení homeostázy inzulinové rezistence (HOMA-IR) bylo prokázáno, že pacientky s AN restriktivního typu mají významně zvýšenou inzulinovou senzitivitu ve srovnání s kontrolami ($p < 0,05$). Hyperadiponektinémie u pacientek s AN může přispívat ke zvýšené inzulinové senzitivitě u těchto nemocných.

Klíčová slova: anorexia nervosa – adiponektin – inzulin – inzulinová senzitivita

The role of adiponectin in increased insulin sensitivity of patients with anorexia nervosa

Summary: The aim of the present study was to determine the relationship between plasma levels of adipocytokine adiponectin and the degree of insulin sensitivity in patients with anorexia nervosa (AN). AN is a psychiatric disorder characterized mainly by severe malnutrition and loss of body fat. We measured fasting plasma adiponectin, insulin and glucose levels in ten women with a restrictive type of AN and in twelve healthy normal-weight women. Plasma adiponectin levels were significantly increased in patients with AN compared to healthy women ($p < 0.01$) and were negatively related to body mass index and percent body fat in both groups. Plasma adiponectin levels were negatively related to plasma insulin levels in the AN group only. Using homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), we found significantly increased insulin sensitivity in patients with AN compared to control women ($p < 0.05$). In conclusion, hyperadiponectinemia in patients with AN might contribute to increased insulin sensitivity in these patients.

Key words: anorexia nervosa – adiponectin – insulin – insulin sensitivity

Úvod

Anorexia nervosa (AN) je závažné psychiatrické onemocnění charakteristické zejména úmyslným hladověním a udržováním si hmotnosti pod dolní kritickou hranicí normy. Jedním z nejzávažnějších následků tohoto onemocnění je ztráta tělesného tuku. Dlouhodobá podvýživa vede rovněž k poruchám metabolismu lipidů a glukózy, k narušení funkce řady endokrinních os, imunitním dysfunkcím a poruchám produkce adipocytárních hormonů [1,2].

Změny v hladinách adipocytárních hormonů mohou hrát roli v patofyziologii AN [3]. Adiponektin je hor-

mon produkováný výlučně v tukové tkáni s antidiabetickými a protizánětlivými účinky [4], který reguluje energetickou homeostázu, glukózový a lipidový metabolismus a je účinným stimulatorem působení inzulinu in vitro a in vivo [5]. Plazmatické hladiny adiponektinu negativně korelují s body mass indexem (BMI) a procentem tělesného tuku [6]. Na rozdíl od leptinu a rezistinu [3,7] byly plazmatické hladiny adiponektinu u pacientek s AN nalezeny zvýšené [1,4].

Studie sledující inzulinovou senzitivitu u pacientek s AN dospěly k nejednotným výsledkům [8–12]. U pa-

cientek s AN byla zjištěna zvýšená [8,9] i snížená [10] inzulinová senzitivita společně s nezměněnou oxidací glukózy [11] a významně sníženým non-oxidativním metabolismem glukózy [10]. Hermans a Lambert [12] zjistili ve skupině pacientek s AN normální až slabě zvýšenou funkci β buněk pankreatu společně s normální až významně zvýšenou senzitivitou k inzulinu. U AN byla rovněž pozorována snížená odpověď inzulinu na intravenózní i orální podání glukózy, která se normalizovala po hmotnostním přírůstku [13].

Cílem této studie bylo zjistit vztah mezi plazmatickými hladinami adi-

Tab. 1. Porovnání antropometrických ukazatelů u skupiny pacientek s anorexia nervosa a kontrolní skupiny.

	kontroly (n = 12)	anorexia nervosa (n = 10)
věk (roky)	23,3 ± 1,27	24,4 ± 1,59
BMI (kg/m ²)	20,9 ± 0,72	15,4 ± 0,64 *
tělesný tuk (%)	19,5 ± 2,58	4,1 ± 0,85***

BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index), n – počet probandů

*p < 0,05, ***p < 0,001 vs kontrolní skupina

Tab. 2. Porovnání sledovaných biochemických ukazatelů u pacientek s anorexia nervosa ve srovnání s kontrolní skupinou.

	kontroly (n = 12)	anorexia nervosa (n = 10)
adiponektin (µg/ml)	28,0 ± 2,9	46,4 ± 5,0**
<i>model stanovení homeostázy inzulinové rezistence</i>		
glykemie (mmol/l)	4,58 ± 0,09	3,88 ± 0,08
inzulin (mIU/l)	4,46 ± 0,24	2,10 ± 0,33*
HOMA-IR index	0,89 ± 0,05	0,36 ± 0,06*

n – počet probandů

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 vs kontrolní skupina

ponektinu, inzulinu a glukózy u pacientek s AN. K určení stupně inzulinové senzitivity u pacientek s AN a u kontrolních žen byl užít model stanovení homeostázy inzulinové rezistence (HOMA-IR) založený na existenci negativní zpětné vazby mezi játry a pankreatickými β buňkami regulující koncentrace glukózy a inzulinu nalačno.

Soubor vyšetřených a metodika

V rámci studie bylo vyšetřeno 10 pacientek s AN restriktivního typu (věk: 24,4 ± 1,59 roků; BMI: 15,4 ± 0,64 kg/m²; procento tělesného tuku: 4,1 ± 0,85) a 12 zdravých kontrolních žen (věk: 23,3 ± 1,27 roků; BMI: 20,9 ± 0,72 kg/m²; procento tělesného tuku: 19,5 ± 2,58). Zdravé ženy ani pacientky s AN netrpěly žádným závažným onemocněním, jako je diabetes mellitus, onemocnění štítné žlázy, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, onemocnění jater a urogenitální soustavy nebo akutním infekčním onemocněním. Zdravé kontroly v minulosti neprodělaly žádné onemoc-

nění spojené s poruchou příjmu potravy nebo jiné psychiatrické onemocnění. Pacientky s AN byly diagnostikovány podle 4. vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-IV) Americké psychiatrické asociace z roku 1994 a byly hospitalizovány na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Všechny zdravé ženy byly vyšetřovány ve folikulární fázi menstruačního cyklu, zatímco všechny pacientky s AN měly amenoreu. Všechny probandky podepsaly informovaný souhlas se zařazením do studie, která byla schválena etickou komisí Endokrinologického ústavu v Praze.

Probandky byly vyšetřeny ráno nalačno, procento tělesného tuku bylo stanoveno pomocí bioimpedance (TANITA, Japonsko). Po celonočním lačnění byla krev odebírána do zkumavek obsahujících Na₂EDTA a antilyzin, poté centrifugována při 4 °C a vzorky plazmy byly uchovávány při –30 °C až do stanovení příslušných hormonů.

Plazmatické koncentrace adiponektinu byly měřeny komerčním RIA kitem (Linco Research, Inc., St. Charles Missouri, USA), plazmatické koncentrace inzulinu komerčním RIA kitem (Immunotech, Praha, ČR), glykemie byla stanovena analyzátořem Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Německo). HOMA-IR index byl vyjádřen vyšetřením glykemie a plazmatické koncentrace inzulinu nalačno, součin koncentrací obou analytů dělený 22,5 udává hodnotu tohoto indexu [14].

Každý výsledek byl vyjádřen aritmetickým průměrem ± střední chyba průměru (SEM). Statistická významnost sledovaných rozdílů byla zjišťována ANOVA a Mann-Whitneyovým testem. Vzájemné korelační závislosti jednotlivých parametrů byly určeny Spearmanovým korelačním koeficientem. Hladina významnosti byla zvolena p < 0,05 (v tabulkách označena * u rozdílu skupiny s AN vs kontroly). Počet probandů je označen n.

Výsledky

Porovnání antropometrických dat pro kontroly a pacientky s AN je uvedeno v tab. 1. Obě skupiny probandů byly věkově srovnatelné. Pacientky s AN měly významně snížený BMI (p < 0,05) a procento tělesného tuku (p < 0,001).

Porovnání sledovaných laboratorních parametrů u obou skupin je uvedeno v tab. 2. U pacientek s AN byly zjištěny významně zvýšené plazmatické koncentrace adiponektinu (p < 0,01). Hodnoty glykemie se významně nelišily mezi sledovanými skupinami. Plazmatické hladiny inzulinu byly významně nižší u pacientek s AN ve srovnání s kontrolní skupinou (p < 0,05). HOMA-IR index byl významně snížen u pacientek s AN oproti kontrolní skupině žen (p < 0,05).

Vzájemné závislosti mezi plazmatickými hladinami adiponektinu

a ostatními studovanými parametry jsou souhrnně uvedeny v tab. 3a pro pacientky s AN a v tab. 3b pro zdravé kontroly.

Diskuse

V této studii jsme sledovali vztah mezi plazmatickými hladinami adipocytárního hormonu adiponektinu a inzulinovou senzitivitou u patientek s AN. U patientek s AN jsme našli významně zvýšené plazmatické koncentrace adiponektinu. Plazmatické koncentrace adiponektinu negativně korelovaly s BMI a procentem tělesného tuku u obou sledovaných skupin. Plazmatický adiponektin negativně koreloval s plazmatickými koncentracemi inzulinu pouze u patientek s AN. Hodnoty glykemie se významně nelišily u obou sledovaných skupin a plazmatické koncentrace inzulinu byly významně sníženy u patientek s AN.

Nízké plazmatické hladiny inzulinu společně s normálními plazmatickými hladinami glukózy a významně snížený HOMA-IR index zjištěné v předložené studii potvrzují, ve shodě s dříve publikovanými pracemi [1,2,9], významně zvýšenou inzulinovou senzitivitu u patientek s AN za bazálních podmínek. Nicméně, v dynamických studiích využívajících hyperinzulinový-euglykemický clamp bylo zjištěno normální [15], zvýšené [16] i snížené [10] inzulinem stimulované využití glukózy u patientů s AN. Vzhledem k celé řadě endokrinních a metabolických poruch provázejících AN, přispívá ke změnám v senzitivě k inzulinu u těchto patientů pravděpodobně více faktorů. Výsledky této práce potvrzují, že ke zvýšené inzulinové senzitivě u patientek s AN mohou přispívat vysoké plazmatické hladiny adiponektinu. Jedním z faktorů, které by mohly ovlivňovat inzulinovou senzitivitu cestou up- nebo down-regulace sekrece adipocytokinů, je aktivita sympoadrenálního systému [17]. Již dříve jsme u patientek s AN popsali

Tab. 3a a 3b. Tabulky vzájemné závislosti mezi studovanými parametry u skupiny patientek s anorexia nervosa (a) a zdravých žen (b).

a)	BMI	těl. tuk	inzulin	glykemie	HOMA-IR
adiponektin	$r = -0,62$ $p = 0,03$	$r = -0,49$ $p = 0,01$	$r = -0,47$ $p = 0,01$	ns	ns
b)	BMI	těl. tuk	inzulin	glykemie	HOMA-IR
adiponektin	$r = -0,45$ $p = 0,03$	$r = -0,51$ $p = 0,02$	ns	ns	ns

BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index), r – korelační koeficient, p – hladina významnosti, ns – nesignifikantní

významně zvýšené koncentrace noradrenalinu v podkožní tukové tkáni [18]. Ke změně glukózové toleranci u patientek s AN mohou rovněž přispívat abnormality v metabolismu růstového hormonu a kortizolu, změněná sekrece inzulinu a vyšší plazmatické koncentrace volných mastných kyselin.

Ve shodě s převážnou většinou dříve publikovaných studií [2,10] jsme zjistili významně zvýšené plazmatické hladiny adiponektinu u patientek s AN v porovnání se zdravými ženami. Yang et al [19] ukázali, že se plazmatické hladiny adiponektinu zvyšují při úbytku hmotnosti u obézních patientů, a tento nálezy autoři vysvětlují úbytkem tukové tkáně. Redukce množství tukové tkáně může být jednou z příčin hyperadiponektinémie u patientek s AN. Tuto možnost podporuje i nálezy negativní korelace mezi plazmatickým adiponektinem a procentem tělesného tuku u patientek s AN v naší studii. Studie in vivo i in vitro dokazují, že tuková tkáň může vykazovat negativní zpětnou vazbu na svou vlastní produkci adiponektinu prostřednictvím syntézy faktoru, který destabilizuje mRNA adiponektinu [1,20]. Narušení této negativní zpětné vazby může přispívat k hyperadiponektinémii pozorované u AN. Zvýšená produkce adiponektinu se v důsledku může podílet na zvýšené inzulinové

senzitivě u patientek s AN. Naše nálezy negativní korelace mezi plazmatickými hladinami adiponektinu a plazmatickými hladinami inzulinu u patientek s AN potvrzují vztah mezi adiponektinem a inzulinovou senzitivitou. Fasshauer et al [21] zjistili, že je genová exprese adiponektinu vratně inhibována inzulinem. Adiponektin tedy může být významným modulátorem stupně inzulinové senzitivity.

Tagami et al [22] popsali, narozdíl od většiny ostatních studií, významně snížené plazmatické hladiny adiponektinu u patientek s AN i u patientek s bulimia nervosa v porovnání se zdravými ženami s normální hmotností a hypoadiponektinémie se u patientů s AN navrátila k normě po hmotnostním přírůstku. Tagami et al [22] tyto nálezy vysvětlují abnormálním jídelním chováním těchto patientů, protože hladiny adiponektinu zjištěné v této studii byly sníženy na stejnou úroveň u patientů s AN i bulimia nervosa, nezávisle na BMI. Bosy-Westphal et al [23] zase zjistili, že přírůstek množství tukové tkáně nevede u AN k redukci hyperadiponektinémie. Nálezy těchto studií podporují myšlenku, že se do regulace hladin adiponektinu u AN zapojují vedle množství tukové tkáně i ostatní faktory. Mechanismy účastníci se regulace plazmatických hladin adiponektinu tedy ještě neby-

ly přesně určeny a zůstávají námětem pro další studie.

Závěr

Pacientky s AN mají významně zvýšené plazmatické hladiny adiponektinu a zároveň významně snížené plazmatické hladiny inzulínu při zachování normálních hodnot glykemie. Hyperadiponektinemie u pacientek s AN souvisí s nutričním stavem a může hrát roli při zvýšené inzulínové senzitivitě u pacientek s AN. Pro bližší poznání inzulín-senzitizující schopnosti adiponektinu je třeba provést další studie v rozšířeném spektru tkáňových hormonů.

Práce byla realizována s podporou grantu GA ČR č. 303/03/0376.

Děkujeme Naděždě Procházkové a Dianě Riegerové za vynikající technickou asistenci.

Literatura

1. Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP et al. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 22–29.
2. Housová J, Anderlová K, Křížová J et al. Serum adiponectin and resistin concentrations in patients with restrictive and binge/purge form of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1366–1370.
3. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: a review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003; 35: 337–342.
4. Nedvídková J, Smitka K, Kopský V et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005; 54: 133–140.
5. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–1295.
6. Matsubara M, Maruoka S, Katavose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 173–180.
7. Dostálová I, Kopský V, Dušková J. Leptin concentrations in the abdominal subcutaneous adipose tissue of patients with anorexia nervosa assessed by in vivo microdialysis. *Regul Pept* 2005; 128: 63–68.
8. Yasuhara D, Naruo T, Nagai A et al. Insulinogenic index at 15 min as a marker of nutritional rehabilitation in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 292–299.
9. Misra M, Miller KK, Almazan C et al. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3486–3495.
10. Pannacciulli N, Vettor R, Milan G et al. Anorexia nervosa is characterised by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1748–1745.
11. Gniuli D, Liverani F, Capristo E et al. Blunted glucose metabolism in anorexia nervosa. *Metabol* 2001; 50: 876–881.
12. Hermans MP, Lambert MJ. HO-MA-modelling of insulin sensitivity and beta-cell function in anorexia nervosa. *Eur Eat Disorders Rev* 2002; 10: 41–50.
13. Nozaki T, Tamai H, Matsubayashi S et al. Insulin response to intravenous glucose in patients with anorexia nervosa showing low insulin response to oral glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 217–222.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
15. Castillo M, Scheen A, Lefebvre PJ et al. Insulin-stimulated glucose disposal is not increased in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 60: 311–314.
16. Zuniga-Guajardo S, Garfinkel PE, Zinman B. Changes in insulin sensitivity and clearance in anorexia nervosa. *Metab* 1986; 35: 1096–1100.
17. Fasshauer M, Klein J, Neumann S et al. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507: 142–146.
18. Nedvídková J, Dostálová I, Barták V et al. Increased subcutaneous abdominal tissue norepinephrine levels in patients with anorexia nervosa: an in vivo microdialysis study. *Physiol Res* 2004; 53: 409–413.
19. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815–3819.
20. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102–1107.
21. Fasshauer M, Klein J, Neumann S et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084–1089.
22. Tagami T, Satoh N, Usui T et al. Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 89: 1833–1837.
23. Bosy-Westphal A, Brabant G, Haas V et al. Determinants of plasma adiponectin levels in patients with anorexia nervosa examined before and after weight gain. *Eur J Nutr* 2005; 44: 355–359.

RNDr. Ivana Dostálová, Ph.D.

www.endo.cz

e-mail: idostalova@endo.cz

Doručeno do redakce: 14. 8. 2006