

Iwona Jakubowska¹, Jolanta Czyżewska², Halina Kemono²

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku

² Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zmienność stężenia adiponektyny w surowicy krwi u chorych z cukrzycą typu 2 i z otyłością, w zależności od funkcji nerek

Changes in adiponectine concentration in blood serum of obese type 2 diabetes patients in relation to renal function

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy była ocena stężenia adiponektyny u chorych na cukrzycę typu 2 i z otyłością, z prawidłową lub upośledzoną funkcją nerek w porównaniu z grupą kontrolną osób z otyłością, bez cukrzycy i prawidłową funkcją nerek.

MATERIAŁ I METODY. Badano 2 grupy chorych z cukrzycą typu 2, otyłością i prawidłową funkcją nerek (grupa A — 16 pacjentów) lub z niewydolnością nerek (grupa B — 15 pacjentów). Do badania włączono chorych z przynajmniej 10-letnim wywiadem cukrzycy typu 2, leczonych insuliną. Jako kryterium podziału obu badanych grup przyjęto stężenie kreatyniny wynoszące 1,5 mg/dl. Grupę kontrolną stanowiły osoby otyłe, bez cukrzycy, z prawidłową funkcją nerek. U wszystkich oceniano masę ciała, wskaźnik masy ciała, stężenie HbA_{1c}, kreatyniny, adiponektyny, profil lipidowy. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testów Manna-Whitneya do porównania parametrów ilościowych i testu dokładnego Fishera do oceny częstości wystę-

powania cech ilościowych. Oceniano korelacje nieparametryczne Spearmana pomiędzy wszystkimi cechami ilościowymi.

WYNIKI. Średnie stężenie adiponektyny w grupie A wynosiło 77,7 μg/ml, w grupie B — 93,6 μg/ml, w grupie kontrolnej — 109,4 μg/ml. Różnice były istotne statystycznie jedynie w przypadku porównania grupy A z grupą kontrolną (p = 0,023). Analizując korelacje stężenia adiponektyny z pozostałymi parametrami, stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny, a masą ciała [r(-) 0,49; p = 0,000] oraz pomiędzy stężeniem adiponektyny a BMI [r(-) 33; p = 0,018]. Gdy analizowano parametry oddzielnie dla każdej z grup chorych, istotną statystycznie korelację stężenia adiponektyny stwierdzano jedynie w odniesieniu do masy ciała w grupie kontrolnej [r(-); p = 0,015] i w grupie A [r(-) 0,51; p = 0,045]. Korelacja pomiędzy stężeniem adiponektyny a wartością klirensu kreatyniny była bliska istotności statystycznej [r(-) 0,47; p = 0,055]. Stężenia HbA_{1c} były podobne i nie wykazywały istotności statystycznej. Różnica w stężeniu cholesterolu frakcji HDL i LDL była istotna statystycznie w grupie chorych z niewydolnością nerek (B) w stosunku do grupy kontrolnej (HDL: p = 0,004; LDL: p = 0,035). Różnice w stężeniu poszczególnych frakcji lipidów w badanych grupach chorych były nieistotne statystycznie. W porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania nadciśnienia tętniczego była istotna statystycznie zarówno w grupie A (p = 0,001), jak i w grupie B

Adres do korespondencji: dr med. Iwona Jakubowska
 I Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii
 SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. Jędrzeja Śniadeckiego
 ul. M. Skłodowskiej-Curie 25, 15-950 Białystok
 tel./faks: (085) 748 84 10
 Diabetologia Praktyczna 2008; tom 9, 3, 113-120
 Copyright © 2008 Via Medica
 Nadesłano: 28.08.2008 Przyjęto do druku: 15.09.2008

($p = 0,005$). Istotną statystycznie różnicę w częstości występowania niewydolności serca stwierdzono w obu badanych grupach (grupa A — 25%, grupa B — 66,7%; $p = 0,032$) i w przypadku porównania grupy B z grupą kontrolną ($p = 0,001$).

WNIOSKI. Rozwój niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy powoduje wzrost stężenia adiponektyny w surowicy krwi. U chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością stwierdza się niższe stężenie adiponektyny niż u osób otyłych bez cukrzycy. Nie wykazano wpływu wyrównania metabolicznego cukrzycy na stężenie adiponektyny. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 113–120)

Słowa kluczowe: adiponektyna, cukrzyca typu 2, otyłość, insulinooporność, niewydolność nerek

ABSTRACT

INTRODUCTION. The aim of this work is to assess the concentration of adiponectine in the blood serum of obese type 2 diabetes patients with normal and impaired renal function in comparison to a control group of obese people without diabetes and with normal renal function.

MATERIALS AND METHODS. Two groups of obese type 2 diabetes patients and regular renal function (group A — 16 patients) or renal insufficiency (group B — 15 patients) were analysed. The research included patients with at least ten years of recorded type 2 diabetes, treated with insulin. The groups were divided according to the concentration of creatinine of 1.5 mg/dl. The control group consisted of people with obesity, but no diabetes, with normal renal function. They all had their body mass measured, as well as the concentration of HbA_{1c}, creatinin, adiponectine, lipid profile. The statistical analysis was performed with the use of the Mann-Whitney test for quantitative comparison and Fisher's exact test for the assessment of frequency of occurrence of quantitative parameters. Non-parametric Spearman correlations were evaluated for all quantitative parameters.

RESULTS. The average concentration of adiponectine in group A was 77.7 $\mu\text{g/ml}$, 93.6 $\mu\text{g/ml}$ in group B and 109.4 $\mu\text{g/ml}$ in the control group. The differences were only statistically relevant between group A and the control ($p = 0.023$). The analysis of the correlation between adiponectine concentration and other parameters has shown a statistically relevant correlation between adiponectine concentration and body mass [$r(-) 0.49$; $p = 0,000$] and between adiponectine concentration and BMI [$r(-) 33$; $p = 0.018$].

With the parameters divided into two groups of patients there was a statistically relevant correlation only between adiponectine concentration and body

mass in the control group [$r(-)$; $p = 0.015$] and in group A [$r(-) 0.51$; $p = 0.045$]. The correlation between adiponectine concentration and creatinin clearance was also close to statistical relevance [$r(-) 0.47$; $p = 0.055$]. The concentrations of HbA_{1c} were similar and showed no statistical relevance. The difference in the concentration of HDL and LDL cholesterol was statistically relevant in group B as compared to the control (HDL: $p = 0.004$; LDL: $p = 0.035$). Differences in the concentration of various lipids were not statistically relevant. In comparison to the control group the frequency of hypertension was statistically relevant in both group A ($p = 0.001$) and group B ($p = 0.005$). A statistically relevant difference in the frequency of circulatory insufficiency is observed in both groups of patients (group A — 25%, group B — 66,7%; $p = 0.032$) and in the comparison between group B and control ($p = 0.001$).

CONCLUSIONS. The development of renal insufficiency in diabetes leads to an increase in adiponectine concentration in blood serum. Obese patients with type 2 diabetes show a lower concentration of adiponectine than obese people with no diabetes. There is no indication of an influence of metabolic homeostasis on adiponectine concentration. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 113–120)

Key words: adiponectin, type 2 diabetes, obesity, insulin resistance, renal failure

Wstęp

W wielu badaniach prowadzonych w ciągu ostatnich lat wykazano, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego, biorącym czynny udział w regulacji przemian metabolicznych ustroju, reakcji zapalnych i immunologicznych [1, 2]. Funkcje te są wypełniane przy udziale substancji białkowych (adipocytokin), produkowanych w tkance tłuszczowej i wydzielanych do krwiobiegu. Jedną z lepiej poznanych adipocytokin jest opisana w 1995 roku przez Scherera i wsp. adiponektyna, określana również jako AdipoQ lub Acrp30 [3].

Adiponektyna jest białkiem zbudowanym z 244 aminokwasów o ciężarze 30 kDa. Pod względem budowy adiponektyna jest homologiczna do składowej C1q dopełniacza, kolagenu typu VIII, X [2, 4]. Dzieli się na 2 domeny — kolagenową i globulinową. W surowicy krwi występuje w postaci cząstek o niskim ciężarze, składających się z dimerów lub trimerów i dużych oligomerów, którym przypisuje się właściwą aktywność biologiczną [5, 6]. Adiponektyna działa na tkanki obwodowe poprzez receptory. Receptor AdipoR1 jest zlokalizowany głównie

w mięśniach szkieletowych, zaś receptor AdipoR2 — w wątrobie. Oba rodzaje receptorów wykazują natomiast ekspresję na komórkach B trzustki [7, 8].

Efektom działania adiponektyny na tkanki obwodowe jest:

- zwiększenie spalania kwasów tłuszczowych w procesie beta-oksydacji w mięśniach szkieletowych;
- zwiększenie wychwytu komórkowego glukozy w mięśniach szkieletowych, w wyniku stymulacji substratu receptora insulinowego IRS-1 (*insulin-receptor substrate-1*);
- zahamowanie glukoneogenezy w wątrobie [7, 9].

Adiponektyna wywiera również wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, co powoduje zmniejszenie łaknienia [7].

W wyniku przedstawionych procesów dochodzi do poprawy insulinowrażliwości, polepszenia tolerancji węglowodanów, normalizacji stężenia lipidów. Stwierdzono, że w stanach insulinooporności stężenie adiponektyny jest obniżone [10, 11]. Zmniejszone stężenie adiponektyny stwierdza się też w otyłości, cukrzycy typu 2, chorobie niedokrwiennej serca, nadciśnieniu tętniczym, zespole metabolicznym [2, 6, 10–12]. Pojawiły się prace sugerujące, że bardziej czułym wskaźnikiem występowania insulinooporności i związanych z nią chorób jest obniżenie stężenia adiponektyny o dużym ciężarze cząsteczkowym niż adiponektyny całkowitej [10, 13, 14].

Wykazano, że stopień otyłości i niewydolności nerek miał kluczowe znaczenie w rozwoju insulinooporności u badanych chorych na cukrzycę typu 2 [15]. Wielu autorów uważa, że współistnienie otyłości z niewydolnością nerek jest zasadniczym czynnikiem powodującym rozwój i szybszą progresję chorób o podłożu miażdżycowym, rozwijających się u pacjentów z cukrzycą typu 2 [16–18]. Równocześnie wiadomo, że wydolność nerek wpływa na stężenie adiponektyny w surowicy krwi. Wykazano, że stężenie adiponektyny w surowicy krwi zależy od funkcji nerek, ale wzrasta dopiero wtedy, gdy klinens kreatyniny obniża się poniżej 45 ml/min [18].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia adiponektyny u chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością w różnym okresie wydolności nerek, w porównaniu z grupą pacjentów z otyłością, bez cukrzycy i prawidłową funkcją nerek.

Materiał i metody

Badaniami objęto grupę 31 chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością, w tym 16 pacjentów z prawidłową

funkcją nerek (grupa A) i 15 osób, z niewydolnością nerek (grupa B). Jako kryterium podziału obu grup przyjęto stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynoszące 1,5 mg/dl. Wszyscy badani chorowali na cukrzycę leczoną przynajmniej od 10 lat. Obecnie wszyscy badani są leczeni insuliną lub jej analogami w różnych schematach terapeutycznych (mieszanki insulinowe, intensywna insulinoterapia). Z badania wykluczono chorych, u których stosowano terapię skojarzoną, ze względu na wpływ doustnych leków hipoglikemizujących na insulinowrażliwość tkanek obwodowych, a także stężenie adiponektyny. Grupę kontrolną (K) stanowią osoby otyłe, z prawidłową funkcją nerek, bez cukrzycy. Charakterystykę badanych grup chorych i grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 1.

Wszystkie badane osoby zostały poinformowane o planowanym badaniu, o jego celu i wyraziły zgodę na udział w próbie.

Badania biochemiczne wykonano przy użyciu komercyjnych zestawów diagnostycznych. Oznaczenia stężenia adiponektyny w surowicy krwi dokonano za pomocą zestawów odczynników *Human Adiponectin Immunoassay* firmy *Quantikine R.& D. Systems*, metodą Elisa.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testów Manna-Whitneya do porównania parametrów ilościowych i testu dokładnego Fishera do oceny częstości występowania cech ilościowych. Ponadto oceniano korelacje nieparametryczne Spearmana między wszystkimi cechami ilościowymi oraz korelacje adiponektyny z poszczególnymi parametrami w grupach.

Wyniki

Dane demograficzne badanych grup chorych i średnie wartości analizowanych parametrów przedstawiono w tabeli 1. Badane grupy charakteryzowały się podobną liczebnością mężczyzn i kobiet, wiekiem, masą ciała i wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), przy czym stwierdzano istotną statystycznie różnicę ($p = 0,032$) pomiędzy BMI w grupie chorych z niewydolnością nerek i w grupie kontrolnej (tab. 2).

W obu grupach chorych stężenia HbA_{1c} były bardzo do siebie podobne (grupa A — 8,7% ± 1,88%; grupa B — 8,5% ± 1,77% i nie wykazywały istotności statystycznej. Zbliżone były również w obu grupach stężenia poszczególnych frakcji lipidów, z charakterystycznym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) i wysokim stężeniem triglicerydów. Może to być związane ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy

Tabela 1. Charakterystyka ogólna badanych grup

	Grupa kontrolna K (n = 21)		Grupa A (n = 16)		Grupa B (n = 15)	
	Wartość średnia	Odchylenie standardowe	Wartość średnia	Odchylenie standardowe	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
Płeć: K		17		10		8
Płeć: M		4		6		7
Wiek (lata)	51,286	10,868	60,563	11,866	65,000	12,154
Masa ciała [kg]	89,381	20,665	92,581	14,443	94,680	11,219
BMI [kg/m ²]	33,429	8,101	33,975	2,616	34,800	3,212
Kreatynina [mg/dl]	0,778	0,253	0,940	0,179	2,480	0,866
Wskaźnik przesączania kłębuszkowego [ml/min]			96,138	32,830	35,044	12,069
HbA _{1c} (%)			8,706	1,884	8,520	1,773
Adiponektyna [mikrog/ml]	109,381	43,037	77,731	44,530	93,607	47,525
Cholesterol całkowity [mg/dl]	192,636	34,349	194,462	69,737	178,071	79,815
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	51,200	8,390	48,500	16,449	39,900	10,452
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	117,100	34,067	98,692	28,972	86,455	68,174
Triglicerydy [mg/dl]	130,500	49,088	229,214	320,839	258,286	273,787
Nadciśnienie tętnicze		10		16		14
Niewydolność serca		1		4		10

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 2. Porównanie parametrów ilościowych między grupami za pomocą testu Manna-Whitneya

(p)***	K/A (p)*	K/B (p)**	A/B
Wiek (lata)	0,015	0,003	0,235
Masa ciała [kg]	0,250	0,153	0,782
BMI [kg/m ²]	0,063	0,032	0,451
Kreatynina [mg/dl]	0,075	0,000	0,000
Adiponektyna [μg/dl]	0,023	0,217	0,002
Cholesterol całkowity [mg/dl]	0,505	0,352	0,114
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	0,463	0,004	0,015
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	0,163	0,035	0,423
Triglicerydy [mg/dl]	0,618	0,187	0,077

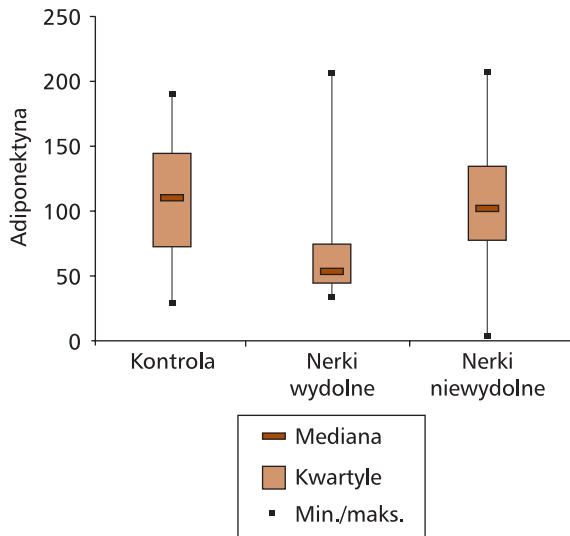
*Porównanie grupy kontrolnej z grupą A (z cukrzycą z wydołnymi nerkami); **Porównanie grupy kontrolnej z grupą B (z cukrzycą z niewydolnymi nerkami); ***Porównanie grupy A i B; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

w obu grupach (HbA_{1c} > 8%). W grupie kontrolnej nie stwierdzano zaburzeń gospodarki lipidowej. Różnica w stężeniu cholesterolu frakcji HDL i LDL (*low-density lipoprotein*) była istotna statystycznie w gru-

pie chorych z niewydolnością nerek (B), w stosunku do grupy kontrolnej (HDL: p = 0,004; LDL: p = 0,035). Nie stwierdzano natomiast istotności statystycznej w stosunku do triglicerydów. Różnice w stężeniu poszczególnych frakcji lipidów w badanych grupach chorych były nieistotne statystycznie (tab. 2).

Średnie stężenie adiponektyny w grupie A wynosiło 77,7 μg/ml (± 44,5 μg/ml), w grupie B — 93,6 μg/ml (± 47,52 μg/ml), w grupie kontrolnej — 109,4 μg/ml (± 43 μg/ml). Różnice stężeń były istotne statystycznie jedynie w porównaniu grupy A z grupą kontrolną (p = 0,023; tab. 2, ryc. 1).

Analizując korelacje stężenia adiponektyny z pozostałymi parametrami ocenianymi w badaniu, u wszystkich badanych stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny a masą ciała [r(-) 0,49 p = 0,000] i między stężeniem adiponektyny a BMI [r(-) 33 p = 0,018] (tab. 3, ryc. 2, 3). Gdy analizowano parametry oddzielnie dla każdej z grup badanych chorych, istotną statystycznie korelację stężenia adiponektyny stwierdzano jedynie w odniesieniu do masy ciała w grupie kontrolnej [r(-) 0,052; p = 0,015] i w grupie A [r(-) 0,51;



Rycina 1. Stężenie adiponektyny w poszczególnych badanych grupach

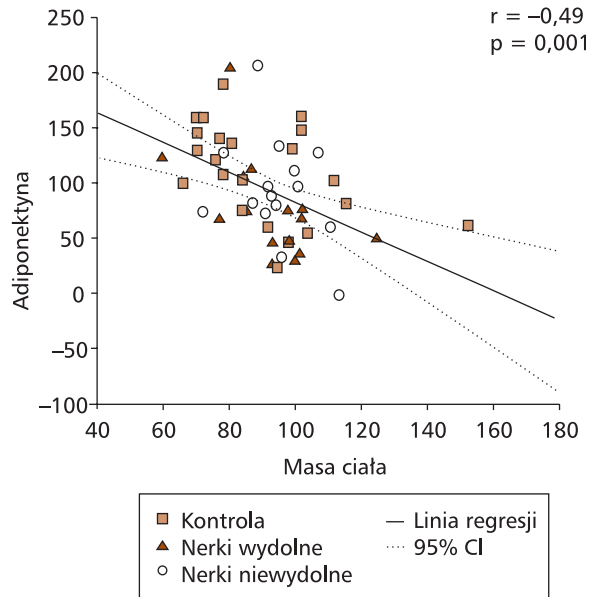
Tabela 3. Korelacja między stężeniem adiponektyny a pozostałymi cechami obwu badanych grup

	r	p
Wiek (lata)	0,00	0,981
Masa ciała [kg]	-0,49	0,000
BMI [kg/m ²]	-0,33	0,018
Kreatynina [mg/dl]	-0,06	0,682
Wskaźnik przesączania kłębuszkowego [ml/min]	-0,47	0,055
HbA _{1c} (%)	0,11	0,550
Cholesterol [mg/dl]	0,06	0,740
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	0,02	0,899
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	0,06	0,727
Triglicerydy [mg/dl]	-0,12	0,463

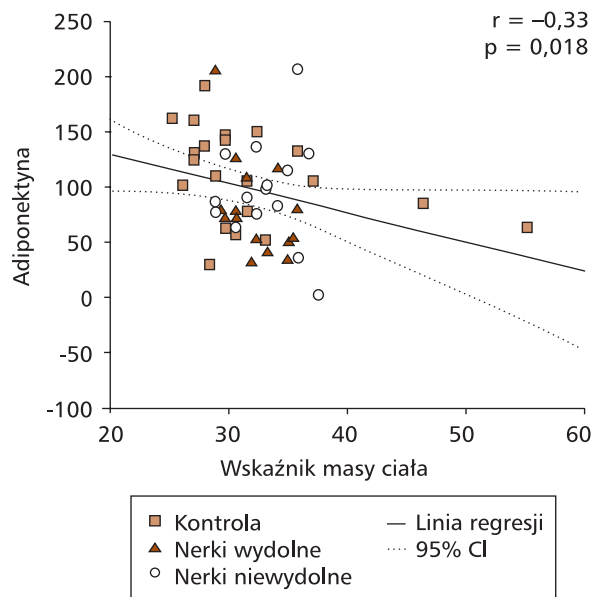
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

$p = 0,045$]. Nie obserwowano tej zależności w grupie B (tab. 4). Bliska istotności statystycznej była korelacja pomiędzy stężeniem adiponektyny a wartością filtracji kłębuszkowej [$r(-)$ 0,47; $p = 0,055$] (tab. 3, ryc. 4).

Nadciśnienie tętnicze występowało u wszystkich chorych z grupy A oraz u 14 spośród 15 badanych (93,3%) w grupie B. Różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego nie wykazywały istotności statystycznej. W grupie kontrolnej nadciśnienie tętnicze występowało u 10 spośród 21 badanych osób (47,6%). W porównaniu z obiema badanymi grupami chorych częstość występowania nadciśnienia



Rycina 2. Korelacja stężenia adiponektyny i masy ciała w badanych grupach



Rycina 3. Korelacja stężenia adiponektyny i wskaźnika masy ciała w badanych grupach

tętniczego była istotna statystycznie w grupie A ($p = 0,001$) i w grupie B ($p = 0,005$) (tab. 6).

Istotną statystycznie różnicę ($p = 0,032$) stwierdzano w stosunku do częstości występowania niewydolności serca w obu grupach badanych. W grupie A stwierdzano ją u 4 chorych (25%), a w grupie B — u 10 (66,7%) badanych (tab. 5). Niewydolność serca w grupie kontrolnej stwierdzono u 1 osoby (4,8%). Różnice w częstości występowania niewydolności serca w grupie kontrolnej i grupie A były nieistotne statystycznie ($p = 0,144$), natomiast

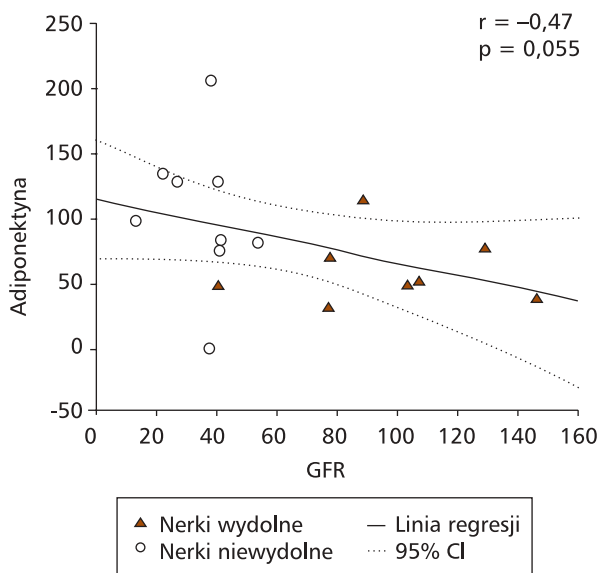
Tabela 4. Korelacja między stężeniem adiponektyny a pozostałymi cechami w poszczególnych grupach

	Grupa kontrolna K		Grupa A		Grupa B	
	r	p	r	p	r	p
Wiek [lata]	0,19	0,400	0,01	0,970	-0,09	0,746
Masa ciała [kg]	-0,52	0,015	-0,51	0,045	-0,21	0,451
BMI [kg/m ²]	-0,42	0,060	-0,41	0,111	0,05	0,849
Kreatynina [mg/dl]	0,11	0,745	-0,29	0,273	-0,39	0,156
Wskaźnik przesączania kłębuszkowego [mg/dl]			0,10	0,823	-0,37	0,332
HbA _{1c} (%)			0,27	0,319	0,08	0,766
Cholesterol [mg/dl]	0,06	0,852	0,25	0,405	0,08	0,794
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	-0,16	0,650	0,28	0,325	-0,05	0,875
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	0,04	0,907	0,29	0,329	-0,13	0,709
Triglicerydy [mg/dl]	0,31	0,385	-0,26	0,378	-0,24	0,404

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 5. Porównanie częstości nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca w poszczególnych grupach chorych

	Grupa A		Grupa B		Razem	p
	n	(%)	n	(%)		
Nadciśnienie tętnicze						
Nie	0	0,0%	1	6,7%	1	0,484
Tak	16	100,0%	14	93,3%	30	
Razem	16	100,0%	15	100,0%	31	
Niewydolność serca						
Nie	12	75,0%	5	33,3%	17	0,032
Tak	4	25,0%	10	66,7%	14	
Razem	16	100,0%	15	100,0%	31	



Rycina 4. Korelacja stężenia adiponektyny i filtracji kłębuszkowej

w przypadku porównania grup A i B różnica ta była istotna statystycznie i wynosiła $p = 0,001$ (tab. 6).

Dyskusja

W niniejszej pracy analizowano różne czynniki mogące wpływać na stężenie adiponektyny. Zasadniczym celem było stwierdzenie, czy stopień upośledzenia funkcji nerek wpływa na stężenie adiponektyny w surowicy krwi u chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością. Dane z piśmiennictwa dotyczącego tego problemu nie są jednoznaczne. Większość autorów w swoich badaniach wykazała wzrost stężenia adiponektyny u chorych na cukrzycę, ale dopiero w późnym okresie uszkodzenia nerek, objawiającym się makroalbuminurią i rozwojem niewydolności tych narządów [15, 18, 19].

W badaniach własnych w grupie chorych z cukrzycą typu 2 i z zachowaną prawidłową funkcją nerek (grupa A — kreatynina w surowicy $0,94 \pm 0,17$

Tabela 6. Porównanie częstości występowania nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca w grupie kontrolnej i w poszczególnych grupach chorych

	Grupa kontrolna K		Grupa A		Grupa B		Razem	p	Razem	p
	n	%	n	%	n	%				
Nadciśnienie tętnicze										
Nie	11	52,4%	0	0,0%	11	0,001	1	6,7%	12	0,005
Tak	10	47,6%	16	100,0%	26		14	93,3%	24	
Razem	21	100,0%	16	100,0%	37		15	100,0%	36	
Niewydolność serca										
Nie	20	95,2%	12	75,0%	32	0,144	5	33,3%	25	0,001
Tak	1	4,8%	4	25,0%	5		10	66,7%	11	
Razem	21	100,0%	16	100,0%	37		15	100,0%	36	

mg/dl, klirens kreatyniny $96,1 \pm 32,8$ ml/min) stwierdzano obniżenie stężenia adiponektyny w stosunku do grupy kontrolnej (A — $77,7 \mu\text{g/ml}$; K — $109,4 \mu\text{g/ml}$). Wartości te różniły się w sposób istotny statystycznie ($p = 0,02$) (tab. 2), co prawdopodobnie należy wiązać z otyłością i z insulinoopornością korelującą z niewyrównaniem metabolicznym cukrzycy.

W grupie B chorych z niewydolnością nerek (kreatynina w surowicy — $2,48 \pm 0,86$ mg/dl; klirens kreatyniny $35,04 \pm 12,06$ ml/min) stwierdzane stężenie adiponektyny wynosiło $93,6 \mu\text{g/ml}$ i było wyższe niż w grupie A, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Mimo braku istotności statystycznej uzyskane wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa. Wielu autorów [7, 15, 16, 18, 19] w swoich badaniach stwierdzało wzrost stężenia adiponektyny u chorych w zaawansowanym okresie niewydolności nerek, przy klirensie kreatyniny poniżej 45 ml/min. Fujita i wsp. [20] wykazali w swojej pracy, że wzrost stężenia adiponektyny w surowicy krwi może być wynikiem nie tyle postępującej niewydolności nerek, ile charakterystycznego dla cukrzycy uszkodzenia cewek nerkowych. Uważają, że wzrost stężenia adiponektyny jest fizjologicznym mechanizmem obronnym zabezpieczającym przed progresją nefropatii cukrzycowej w wyniku przeciwzapalnego i przeciwmiążdżycowego działania adiponektyny.

W badanych grupach chorych z otyłością i cukrzycą typu 2 wykazano różnice w stężeniu adiponektyny. W grupie chorych z prawidłową funkcją nerek stwierdzane obniżenie stężenia adiponektyny (grupa A — $77,7 \mu\text{g/ml}$) w stosunku do grupy kontrolnej (grupa K — $109,4 \mu\text{g/ml}$) było istotne statystycznie. Sama otyłość nie jest zasadniczym czynnikiem warunkującym obniżenie stężenia adiponektyny, ponieważ różnice masy ciała i BMI pomiędzy

obydwoma grupami były nieistotne statystycznie. W grupie B obejmującej chorych z niewydolnością nerek, w porównaniu z grupą kontrolną obniżenie stężenia adiponektyny (grupa B — $93,6 \mu\text{g/ml}$) nie było istotne statystycznie, mimo że stwierdzano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami BMI (grupa B — 34,8; grupa K — 33,4; $p = 0,032$), przy braku istotności statystycznej w porównaniu masy ciała. Porównując obie grupy chorych, nie stwierdzono istotności statystycznej w różnicy stężeń adiponektyny ($p = 0,114$), jak również w zakresie masy ciała i BMI. Wyniki te mogą potwierdzać opinie innych autorów [2, 21], zgodnie z którymi hipoadiponektynemia jest wynikiem insulinooporności, a nie samej otyłości.

W badanych grupach chorych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w stężeniach poszczególnych frakcji cholesterolu i triglicerydów. Nie stwierdzano również zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a stężeniem całkowitego cholesterolu, jego frakcji lub triglicerydów, co obserwowano w innych badaniach [1, 13, 14].

W obu grupach badaniu poddano chorych z wielo-, przynajmniej 10-letnim czasem trwania cukrzycy, co pozwala na wykluczenie wpływu czasu trwania cukrzycy na stężenia adiponektyny, który był przedmiotem badań Lookera i wsp. [15]. Badania Lookera nie wykazały jednak, że sam czas trwania cukrzycy wpływa na stężenie adiponektyny w surowicy krwi. Zdaniem autorów obserwowany wzrost stężenia adiponektyny w długoletniej cukrzycy wiązał się głównie z rozwojem powikłań, w tym przede wszystkim z niewydolnością nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej.

Stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy w obu badanych grupach chorych był niezado-

walający (grupa A — $HbA_{1c} = 8,7\%$; grupa B — $HbA_{1c} = 8,5\%$). Nie wykazano jednak związku pomiędzy stopniem niewyrównania cukrzycy a stężeniem adiponektyny. W badaniach innych autorów [10, 15] stwierdzano ujemną korelację pomiędzy stężeniem glukozy lub HbA_{1c} a stężeniem adiponektyny.

Do badania zakwalifikowano chorych leczonych insuliną w monoterapii, co pozwoliło na wyeliminowanie wpływu niektórych doustnych leków hipoglikemizujących na stężenie adiponektyny w surowicy krwi. Wobec braku jednoznacznych opinii co do wpływu egzogennej insuliny na stężenie adiponektyny zakwalifikowanie do badania tylko chorych leczonych insuliną pozwoliło zniwelować ewentualny wpływ tej terapii na zróżnicowanie uzyskanych wyników [15].

W grupie chorych z niewydolnością nerek (B), w porównaniu z grupą z prawidłową funkcją nerek (A), stwierdzano istotnie statystycznie częstsze występowanie niewydolności serca (grupa A — 25%; grupa B — 66,7%; $p = 0,032$). Rozbieżność ta nie była spowodowana wiekiem chorych, ponieważ różnica tego parametru między obiema grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,235$), ani czasem trwania cukrzycy, który w obydwu grupach wynosił przynajmniej 10 lat. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego jako czynnika ryzyka rozwoju niewydolności serca była w obu badanych grupach podobna i nieistotna statystycznie (grupa A — 100%, grupa B — 93,3%; $p = 0,484$). Należy jednak pamiętać, że sam rozwój niewydolności nerek jest istotnym czynnikiem prowadzącym do powstania lub ujawnienia się niewydolności serca.

Wnioski

1. Rozwój niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy powoduje wzrost stężenia adiponektyny w surowicy krwi.
2. U chorych z cukrzycą i otyłością stwierdza się niższe stężenie adiponektyny niż u otyłych osób bez cukrzycy.
3. Nie wykazano wpływu wyrównania metabolicznego cukrzycy na stężenie adiponektyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Kowalska I. Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego. W: Kinalska I. (red.). Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Publikacja wydana w ramach działalności Polskiego Tow. Kardiologicznego; 2005: 71–89.

2. Miczke A., Bryl W., Hoffmann K. i wsp. Ocena stężenia adiponektyny w populacji kobiet i mężczyzn z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2. *Diab. Dośw. Klin.* 2005; 5: 374–380.
3. Scherer P.E., Williams S., Fogliana M. i wsp. A novel serum protein similar to C1 q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 26746–26749.
4. Ronti T., Lupatelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin. Endocrinol.* 2006; 64: 355–365.
5. Menzagi C., Trischitta V., Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56: 1198–1209.
6. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537–1545.
7. Goldfine A.B., Kahn C.R. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003; 362: 1431.
8. Yamamuchi T., Kamon J., Ito Y. i wsp. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
9. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brwonlee M., Scherer P.E. The adipocyte — secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.* 2001; 7: 947–953.
10. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. i wsp. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595–1599.
11. Hotta K., Funahashi T., Bodkin N.L. i wsp. Circulation concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133.
12. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. i wsp. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57–58.
13. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S. i wsp. Adiponectin and the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2473–2478.
14. Havel P.J. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 1): 143–151.
15. Looker H.C., Krakoff J., Funahashi T. i wsp. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indian with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4010–4017.
16. Lin J., Hu F.B., Curhan G. Serum adiponectin and renal dysfunction in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 239–244.
17. Menon V., Li L., Wang X. i wsp. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2599–2606.
18. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. i wsp. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 134–141.
19. Schaeffler A., Herfarth H., Paul G. i wsp. Identification of influencing variables on adiponectin serum levels in diabetes mellitus type 1 and type 2. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2004; 112: 383–389.
20. Fujita H., Mori T., Koshimura J. i wsp. Possible relationship between adiponectin and renal tubular injury in diabetic nephropathy. *Endocrin. J.* 2006; 53: 745–752.
21. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930–1935.