

# Wybrane adipocytokiny i ich potencjalne zastosowanie w kontroli przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B i C

## Selected adipocytokines and their potential role in the control of the course of chronic hepatitis B and C

Joanna Olszok<sup>1</sup>, Anna Wyganowska<sup>1</sup>, Joanna Tarabura-Dragon<sup>2</sup>, Franciszek Mazur<sup>2</sup>, Mariusz Nowak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chorób Wewnętrznych II, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

<sup>2</sup> Oddział Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

<sup>3</sup> Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii  
Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

### STRESZCZENIE

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B i C należą do najczęstszych chorób wątroby. Długotrwały proces martwiczo-zapalny może prowadzić do groźnych dla życia powikłań, choć u niektórych pacjentów stan wątroby jest stabilny przez wiele lat. Ze względu na zróżnicowane rokowanie w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (PWZW) typu B i C, poszukuje się obecnie dodatkowych czynników hamujących postęp tych chorób. Obiektem wielu badań stały się adipocytokiny, substancje o wielokierunkowym oddziaływaniu, wytwarzane m.in. przez komórki tkanki tłuszczowej. W pracy przedstawiono wzajemne zależności wybranych adipocytokin i WZW typu B i C oraz potencjalne wykorzystanie tej wiedzy w praktyce lekarskiej.

#### SŁOWA KLUCZOWE

adipocytokiny, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wątroba, włóknienie, stłuszczenie, adiponektyna, leptyna, rezystyna, wisfatyna

### ABSTRACT

Chronic hepatitis B and C are among the most common liver diseases. A prolonged necroinflammatory process may lead to life-threatening complications although in some cases the liver condition remains stable for many years. Due to its unpredictable prognosis, a great deal of research has been carried out to find additional factors that modify the course of these diseases. Adipocytokines, substances secreted mainly by adipose tissue cells, have become the object of various studies due to their pluripotent impact. This paper aims to present the interrelationship of selected adipocytokines and hepatitis B and C, as well as the potential use of this knowledge in medical practice.

#### KEY WORDS

liver, adipokines, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, fibrosis, steatosis, adiponectin, leptin, resitin, visfatin

Received: 30.01.2014

Revised: 02.04.2014

Accepted: 12.05.2014

Published online: 24.03.2015

Adres do korespondencji: Lek. Joanna Olszok, Oddział Chorób Wewnętrznych II, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku, ul. Energetyków 46, 42-200 Rybnik, tel. 32 429 12 51, e-mail: joanna.olszok@gmail.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl

## WSTĘP

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (PWZW) to zespół zaburzeń czynności wątroby spowodowany przetrwałym zakażeniem wirusami zapalenia wątroby typu B, C lub B/D. Wskutek przewlekłego, co najmniej 6-miesięcznego, oddziaływania wirusa na wątrobę dochodzi do utrwalenia procesu zapalno-martwiczego. Następstwem długotrwałego uszkodzenia komórek wątrobowych przez wirusy pierwotnie hepatotropowe są ciężkie powikłania: postępujące włóknienie wątroby, marskość, a nawet rak wątrobowokomórkowy. Obraz morfologiczny PWZW jest niecharakterystyczny. Bezpośrednią przyczyną uszkodzenia hepatocytów nie jest obecność i replikacja wirusów hepatotropowych ani synteza ich elementów strukturalnych. Efekt cytotatyczny jest w głównej mierze spowodowany próbą eliminacji zakażonych komórek za pomocą odpowiedzi immunologicznej komórkowej i humoralnej organizmu. Efektem tego procesu jest martwica ogniskowa, kęsowa lub przęsłowa hepatocytów.

Przebieg naturalny wirusowego zapalenia wątroby (WZW) cechuje się osobniczą zmiennością i zależy od dynamiki włóknienia wątroby. U części pacjentów proces zapalno-martwiczny postępuje szybko, prowadząc w niedługim czasie do zaawansowanego włóknienia wątroby oraz marskości, u innych natomiast nie postępuje przez wiele lat. Rokowanie co do przebiegu choroby nie jest więc jednakowe dla każdego pacjenta z PWZW. Zależy ono od początkowego zaawansowania i dynamiki włóknienia oraz czynników dodatkowych, w tym od poziomu adipocytokin, substancji wytwarzanych przez komórki tkanki tłuszczowej.

Tkanka tłuszczowa spełnia nie tylko funkcję magazynującą energię oraz termoizolacyjną, ale stanowi również potężny organ wydzielniczy. Adipocytokiny są przedmiotem intensywnych badań ze względu na ich wielokierunkowe oddziaływanie – na układ krążenia [1], układ moczowy [2], przewód pokarmowy [3], układ odpornościowy [4], stan szkieletu [5], a nawet tkanki przyzębia [6]. Substancje te odgrywają również istotną rolę w patogenezie chorób wątroby, uczestnicząc w regulacji odpowiedzi immunologicznej, angiogenezy oraz włóknienia. W związku z tym poziom adipocytokin może być ważnym czynnikiem modyfikującym przebieg PWZW [7]. Najlepiej poznane adipocytokiny to adiponektyna, leptyna i rezytyna.

### Adiponektyna

Cząsteczka adiponektyny zbudowana jest z 244 aminokwasów, w osoczu stanowi 0,01% białek. Wykazuje strukturalne podobieństwo do frakcji dopełniacza C1q, kolagenu VIII i X. W surowicy występuje

w dwóch odmiennych formach: jako heksamer (frakcja LMW) bądź kompleks złożony z 12–18 podjednostek (frakcja HMW). Formy te wykazują dymorfizm płciowy – u samców myszy przeważa frakcja HMW, u samic obydwa kompleksy występują w porównywalnej ilości [8]. Adiponektyna syntetyzowana jest głównie przez adipocyty, choć jej produkcja odbywa się również w szpiku kostnym, komórkach endotelialnych wątroby oraz kardiomiocytach. Bierze udział w procesach hibernacji, organogenezy, zapalenia, apoptozy, procesach autoimmunologicznych, metabolizmie, różnicowaniu komórek. Jej stężenie jest obniżone u osób otyłych, z chorobami układu krążenia, cukrzycą, w stanach związanych z insulinoopornością [9] oraz u palących papierosy [10], a podwyższone w przypadku wysokiego poziomu globulin w surowicy, niskiego poziomu peptydu C oraz u spożywających ponad 25 g alkoholu dziennie. W przeciwieństwie do pozostałych adipocytokin, adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość oraz działa przeciwmiążdżycowo, hamując procesy zapalne naczyń krwionośnych [11]. Metabolizm cząsteczek adiponektyny zachodzi w nerkach, choć jej podwyższone stężenie u pacjentów z cholestazą sugeruje również udział dróg żółciowych w jej eliminacji [12].

Badając stężenie adiponektyny u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, Tsochatzis i wsp. [13] zauważyli zróżnicowanie jej poziomu zależnie od obrazu histologicznego wątroby. Włóknienie o nasileniu umiarkowanym oraz nasilonym korelowało z podwyższonym stężeniem adiponektyny, chociaż zależność taką autorzy stwierdzili jedynie u mężczyzn. Siagris i wsp. [14] analizowali poziom adiponektyny u pacjentów chorych na PWZW typu B (PZWB) lub C (PZWC), wykazując dodatnią korelację surowiczego poziomu tej adipocytokiny z poziomami aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, globulin, cholesterolu HDL oraz stopniem zaawansowania choroby wątroby. Natomiast korelację ujemną zauważyli w odniesieniu do wskaźnika BMI, poziomu insuliny, peptydu C oraz wskaźnika HOMA-IR. Poziom adiponektyny w surowicy chorych z PZWB był istotnie niższy niż u pacjentów z PZWC. Uzyskane wyniki nie wykazały w badanej populacji wyraźnej zależności między poziomem adiponektyny a nasileniem procesu martwiczego-zapalnego.

U pacjentów chorych na PZWB Liu i wsp. [15] stwierdzili podobne stężenie adiponektyny jak w zdrowej grupie kontrolnej. Surowiczy poziom tej adipocytokiny był jednak istotnie podwyższony u pacjentów z marskością oraz rakiem wątrobowokomórkowym o etiologii HBV. Jednakową zależność stwierdzili Hui i wsp. [16], obserwując dodatkowo zamiennie wyższe stężenie formy HMW adiponektyny u pacjentów z mało nasilonym włóknieniem wątroby w porównaniu z pacjentami z marskością w przebiegu PZWB. Wong i wsp. [17] wykazali do-

datnią korelację wirerii HBV ze stężeniem adiponektyny w surowicy. Lu i wsp. [18] stwierdzili odwrotnie proporcjonalną korelację stężeń aminotransferazy alaninowej i adiponektyny, niezależnie od czynników metabolicznych oraz obecności zakażenia HBV. Zwrócili również uwagę na ochronne działanie przeciwnieprawidłowego stężenia adiponektyny u chorych na PZWB. W przebiegu PZWB powikłanego stłuszczeniem wątroby poziom adiponektyny był obniżony [17].

Badania poziomu adiponektyny u pacjentów z PZWC dały sprzeczne rezultaty, wyniki niejednokrotnie różniły się zależnie od genotypu wirusa. U pacjentów z włóknieniem wątroby spowodowanym infekcją HCV poziom tej adipocytkiny był istotnie podwyższony, badano jednak tylko populację mężczyzn z genotypem 4 wirusa [19]. Jonsson i wsp. nie stwierdzili związku między poziomem adiponektyny a stopniem włóknienia [20], w badaniach Costantini i wsp. [21] poziom adiponektyny w grupach z PZWC oraz marskością wątroby o etiologii HCV był podobny. Stłuszczenie wątroby w analizie wieloczynnikowej wykazywało istotną zależność od niskiego poziomu adiponektyny, wieku oraz genotypu 3 HCV [22].

Nie zauważono korelacji stężenia adiponektyny z parametrami klinicznymi, histologicznymi czy zmianą stłuszczenia wątroby po leczeniu. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono znamienne związku płci męskiej, wysokiej wirerii oraz genotypu 2 z niskim stężeniem surowiczym adiponektyny, chociaż wewnątrzwątrobowa ekspresja genu receptora adiponektyny była bardziej nasiloną w przypadku genotypu 2 w porównaniu z genotypem 1 [23].

Jonsson i wsp. [20] zauważyli korelacje hipoadiponektynemii ze stłuszczeniem wątroby u mężczyzn oraz hiperadiponektynemii z nasileniem stanu zapalnego. Badanie pacjentów z infekcją wywołaną genotypem 4 oraz stłuszczeniem wątroby wykazało obniżony poziom adiponektyny [19], skorelowany niezależnie i odwrotnie proporcjonalnie do stopnia nasilenia stłuszczenia [24]. U pacjentów z genotypem 3 poziom adiponektyny był obniżony niezależnie od poziomu stłuszczenia [25].

Wśród pacjentów z nadwagą ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) zakażeni genotypem 3 mieli istotnie niższe stężenie adiponektyny niż zakażeni genotypem 1. Również jedynie w przypadku genotypu 3 zanotowano wzrost stężenia adiponektyny na koniec terapii IFN- $\alpha$ . Niskie stężenie adiponektyny uznano za niezależny czynnik predykcyjny progresji stłuszczenia wątroby oraz braku odpowiedzi wirusologicznej na koniec leczenia [26]. Jedynie u pacjentów zakażonych genotypem 1 stężenie adiponektyny nie korelowało z wirerią, zapaleniem, włóknieniem czy stłuszczeniem wątroby, choć stłuszczenie występowało równie często jak w grupie zakażonych genotypem 3 [27]. Natomiast porównując genotypy 1b i 2a stwierdzono istotnie podwyższony

poziom adiponektyny w grupie 2a, co mogłoby przyczynić się do cięższego przebiegu zapalenia wątroby u tych pacjentów [28]. Stwierdzono również zależność odwrotnie proporcjonalną między surowiczym stężeniem adiponektyny a stopniem stłuszczenia, współczynnikiem aktywności histologicznej (HAI) oraz etapem włóknienia [29].

Fukushima i wsp. [30] zauważyli znamienne obniżenie poziomu adiponektyny u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w momencie wykrycia guza w porównaniu z grupą kontrolną po co najmniej 5 latach od osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Palmer i wsp. [31] zaobserwowali istotnie obniżone stężenie całkowitej i wysokocząsteczkowej izoformy adiponektyny u pacjentów z PZWC i podwyższonym wskaźnikiem BMI. Obecność swoistej odpowiedzi immunologicznej – w postaci nasilenia produkcji interferonu  $\gamma$  – przeciwko HCV była istotnie skorelowana z wysokim stężeniem adiponektyny całkowitej i frakcji HMW oraz niskim BMI. Wskazuje to na istotną rolę tkanki tłuszczowej w regulacji odpowiedzi immunologicznej w przebiegu zakażenia HCV oraz tłumaczy cięższy przebieg PZWC u osób z nadwagą, a więc niskim stężeniem adiponektyny.

Terapia interferonem  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) spowodowała obniżenie poziomu adiponektyny oraz poprawę insulino-wrażliwości u pacjentów reagujących na leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C [32]. Po zakończeniu leczenia PZWC stężenie adiponektyny było obniżone niezależnie od jego efektu. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained virological response* – SVR) osiągnęło 57% pacjentów i była ona związana ze stopniem włóknienia wątroby oraz poziomem adiponektyny [33]. Niski startowy poziom adiponektyny może zatem mieć dodatnią wartość predykcyjną trwałej odpowiedzi wirusologicznej, szczególnie u chorych z genotypem 4 HCV [34]. U pacjentów zakażonych HBV, u których doszło do regresji włóknienia wątroby po terapii antywirusowej, zauważono istotny spadek stężenia adiponektyny oraz większy udział jej formy HMW [16].

### Leptyna

Jest to nieglikowane białko o masie cząsteczkowej 16 kDa, syntetyzowane głównie przez adipocyty oraz, w mniejszych ilościach, przez łożysko, błonę śluzową żołądka, mięśnie szkieletowe i przysadkę. Cytokina ta wykazuje plejotropowe działanie, biorąc udział w hematopoezie, odpowiedzi immunologicznej, włóknieniu i nowotworzeniu. Jako hormon pośrednio reguluje na poziomie podwzgórze apetyt oraz homeostazę energetyczną. Wydzielanie leptyny podlega dobowemu rytmowi: najwyższe obserwuje się między godziną 24:00 a 4:00, co ma związek z zaprzestaniem przyjmowania pokarmów [35].

Badania poziomu leptyny u pacjentów z PZW przynoszą sprzeczne – zarówno podwyższone [36], jak i obniżone [37] – wyniki. Wśród pacjentów z PWZC poziom leptyny był podwyższony [38] lub podobny jak w zdrowej grupie kontrolnej [39]. Porównanie chorych z genotypem 1 i 3 PZWC wykazało natomiast wyższe stężenie tej adipocytokiny u pacjentów z genotypem 1 [40].

Podobnie niejednoznaczne są wyniki badań korelacji poziomu leptyny i zaawansowania włóknienia wątroby – u pacjentów z PZWC niektórzy autorzy zależność taką stwierdzili [41], a inni nie [42]. W badaniu pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby Tsochatzis i wsp. [13] stwierdzili korelację włóknienia umiarkowanego oraz nasilonego z podwyższonym stężeniem leptyny jedynie u mężczyzn, natomiast Bolukbas i wsp. [43] zanotowali istotne podwyższenie poziomu leptyny u obu płci.

Poziom leptyny u pacjentów chorujących na PWZC może korelować ze stopniem niewydolności wątroby [36] i jest najwyższy u pacjentów z marskością pozapalną (w grupie C według klasyfikacji Child-Pugh [43]). W badaniu El-Gindy i wsp. [44] dotyczącym pacjentów z PZWC poziom leptyny nie wiązał się z zaawansowaniem niewydolności wątroby ocenianym w skali Child-Pugh, korelował jednak dodatnio z nasileniem zmęczenia.

Sporną kwestią jest również zależność nasilenia stłuszczenia wątroby od poziomu leptyny. Prace potwierdzające tę zależność miały pewne ograniczenia, tj. wykazały taką korelację jedynie w analizie jednozmiennej [45] lub tylko u pacjentów z genotypem 1 HCV [46]. W innych badaniach zależności takiej nie stwierdzono [39,42]. Nie zauważono też związku leptyny ze stłuszczeniem wątroby o etiologii HCV w badaniu Petit i wsp. [22], chociaż w populacji egipskiej z genotypem 4 poziom tej adipocytokiny był w grupach z włóknieniem oraz stłuszczeniem wątroby istotnie wyższy niż w zdrowej grupie kontrolnej [19]. Fukushima i wsp. [30] zauważyli u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, w momencie wykrycia guza, istotnie podwyższone stężenie leptyny, w porównaniu z grupą kontrolną po co najmniej 5 latach od osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

W trakcie terapii interferonem poziom leptyny obniżał się aż do 6 miesięcy po leczeniu. Spadek ten był niezależny od biochemicznej i wirusologicznej odpowiedzi na leczenie [47]. U pacjentów z genotypem 4 HCV po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego poziom leptyny był obniżony niezależnie od efektu leczenia [16]. Wysoki poziom tej adipocytokiny przed terapią PZWC był ujemnym czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z genotypem 4 [17] oraz niską wiremią [48]. Podwyższony poziom leptyny uznano za negatywny czynnik rokow-

niczy odpowiedzi na monoterapię PZWB lamiwudyną [49].

## Rezystyna

Należy do rodziny protein RELMs (*resistin-like molecules*), które mają funkcję wydzielniczą, z unikatową dystrybucją tkankową oraz prawdopodobnie sygnalizacyjną. Składa się z 94 aminokwasów, wśród których 12% stanowi cysteina [50]. Wytwarzana jest w adipocytach w bardzo niewielkich ilościach, głównym jej źródłem są komórki zapalne krwi obwodowej, monocyty i makrofagi [51]. Jej nazwa wywodzi się z domniemanego udziału w patogenezie insulinooporności [52]. Wykazano, że przyczynia się do rozwoju procesu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna, z czym związana jest jej wartość predykcyjna w chorobie niedokrwiennej serca oraz śmiertelności związanej z chorobami układu krążenia [53].

W przebiegu WZW poziom rezystyny był natomiast wyższy niż w zdrowej populacji [54], a włóknienie umiarkowane oraz nasilone wątroby korelowało z jej obniżonym stężeniem niezależnie od płci [13]. Nie stwierdzono jednak korelacji między wartością współczynnika aktywności histologicznej (*histology activity index* – HAI) a poziomem rezystyny w przebiegu PZWB [16]. U pacjentów zakażonych HCV poziom tej adipocytokiny był natomiast podwyższony w przypadku genotypu 3, w porównaniu z 1 [40]. Wykazano istotne statystycznie obniżenie jej stężenia po leczeniu WZW typu B i C. U zakażonych HBV autorzy badania zauważyli dodatkowo istotną redukcję poziomu rezystyny w grupie pacjentów reagujących na leczenie [55].

## Wisfatyna

Peptyd ten, znany również pod skrótami PBEF oraz NAMPT, zbudowany jest z 491 aminokwasów [56]. Produkowany jest w adipocytach i naciekających tkankę tłuszczową makrofagach oraz w wielu innych komórkach organizmu, a nawet w niektórych komórkach nowotworowych. Działa hipoglikemicznie wiążąc się bezpośrednio z receptorem dla insuliny [57]. Jego sekrecja odbywa się zgodnie z dobowym rytmem, najwyższe stężenie obserwuje się w godzinach południowych [58]. Udział wisfatyny w adipogenezie jest przedmiotem wielu badań dotyczących otyłości, które, jak dotąd, przynoszą sprzeczne rezultaty. Fukuhara i wsp. [59] znaleźli silną korelację między stężeniem wisfatyny a ilością tkanki tłuszczowej trzewnej, Berndt i wsp. [60] związku takiego nie stwierdzili. Wiadomo natomiast, że wisfatyna wywiera efekt protekcyjny na komórki wątrobowe podczas procesu zapalnego [61].

Kukla i wsp. [62] wykazali istotnie podwyższone stężenie wisfatyny u pacjentów z PZWC (zwłaszcza w grupie z BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>), ujemnie skorelowane z aktywnością procesu martwiczo-zapalnego. Indukując produkcję TNF- $\alpha$  w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz pobudzając angiogenezę, wisfatyna wpływa na regulację aktywności zapalnej u tych chorych [63]. Hano i wsp. [64] stwierdzili, że u pacjentów zakażonych HCV korelacja wysokiego poziomu wisfatyny ze stłuszczeniem lub marskością wątroby wskazuje na udział wisfatyny w powstaniu i rozwoju tych patologii. Najnowsze doniesienia chińskich badaczy [65] zaprezentowały zależność odwrotną – grupa chorych na PZWC miała znamienne niższe stężenie wisfatyny niż zdrowa grupa kontrolna. Nie wykazano korelacji stężenia wisfatyny z genotypem, wiramią czy odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe w PWZC [66].

### Inne adipocytokiny

U pacjentów z PZWC stwierdzono istotnie podwyższone stężenie chemeryny, odwrotnie proporcjonalne do nasilenia procesu martwiczo-zapalnego [42]. W ostrym zapaleniu wątroby dochodzi do spadku stężenia chemeryny. Spowodowane jest to migracją tej substancji wraz z pobudzonymi komórkami zapalnymi w kierunku wątroby, co dodatkowo nasila odpowiedź zapalną i uszkodzenie hepatocytów. Zdolność chemeryny do aktywacji komórek NK wskazuje na potencjalny udział w odpowiedzi przeciwwirusowej w ostrym WZW [67].

W badaniu Kukli i wsp. [42] stężenie waspiny, w przeciwieństwie do innych adipocytokin, znamienne malało w PZWC. Nie zależało od aktywności zapalnej wątroby, płci, insulinooporności czy BMI, a korelowało z poziomem glukozy na czczo. Wykazywało również dodatnią korelację ze stopniem włóknienia wątroby – u pacjentów z włóknieniem przegrodowym lub marskością wątroby jej poziom był wyższy niż u pacjentów z włóknieniem wrotnym lub bez włóknienia. Stężenie waspiny było również proporcjonalne do stłuszczenia wątroby. Niezależnie od efektywności, leczenie przeciwwirusowe nie wpływało na jej poziom w surowicy [68].

W badaniu poświęconym apelinie, przeprowadzonym na szczurach z marskością wątroby i wodobrzuszem, stwierdzono podwyższony poziom apeliny i nadekspresję jej receptora w miększu wątroby. Po leczeniu inhibitorem receptora apeliny zauważono zmniejszenie neoangiogenezy oraz włóknienia wątroby, zanik wodobrzusza, poprawę wydolności sercowo-naczyniowej oraz funkcji nerek u szczurów. W populacji ludzkiej stwierdzono podwyższone stężenie apeliny [69]. Poziom tej cytokiny był u pacjentów z PZWC wprost proporcjonalny do nasilenia choroby wątroby. Najniższe stężenie apeliny stwierdzono w zdrowej

grupie kontrolnej, nieco wyższe u chorych asymptomatycznych, a najwyższe w marskości wątroby powikłanej wodobrzuszem i nadciśnieniem wrotnym [70].

## PODSUMOWANIE

Omówione doniesienia naukowe wskazują, że zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C wpływa na poziom adipocytokin, a ich stężenie zmienia się w miarę progresji włóknienia i stłuszczenia wątroby oraz po leczeniu przeciwwirusowym. Przytoczone wyniki badań niejednokrotnie wzajemnie się wykluczają, można jednak zauważyć w nich pewne tendencje.

Większość omawianych adipocytokin wykazywała podwyższone stężenie w przypadku PWZWC w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (z wyjątkiem waspiny, której stężenie było obniżone). Aktywność procesu martwiczo-zapalnego wyraźnie korelowała dodatnio ze stężeniem apeliny, której najwyższe stężenie stwierdzono w grupie z powikłaniami marskości wątroby, oraz ujemnie w przypadku rezystyny, wisfatyny i chemeryny. Przy stłuszczeniu wątroby stwierdzano obniżone stężenie adiponektyny. Terapia przeciwwirusowa powodowała obniżenie stężenia adiponektyny, rezystyny i leptyny. Wysoki poziom leptyny przed terapią uznano za ujemny czynnik rokowniczy trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Zależności między PWZWB a adipocytokinami są najlepiej zbadane na przykładzie adiponektyny. Stwierdzono ochronne działanie przeciwzapalne jej prawidłowego poziomu, który malał w stłuszczeniu wątroby oraz w trakcie terapii przeciwwirusowej, a w marskości wzrastał.

Zależności te warto wykorzystać w praktyce. Na podstawie pomiaru rezystyny, wisfatyny, chemeryny oraz apeliny można by pośrednio ocenić zaawansowanie procesu martwiczo-zapalnego wątroby, uzupełniając znane dotychczas metody inwazyjne i nieinwazyjne oceny uszkodzenia wątroby. W terapii HCV należałoby podwyższyć stężenie adiponektyny i obniżyć pozostałych adipocytokin.

Opracowań dotyczących farmakologicznej interwencji w stężenie tej grupy substancji jest jednak niewiele i dotyczą one głównie cukrzycy [71] i nadciśnienia tętniczego [72]. Petit i wsp. [22] sugerują, że terapia mająca na celu podwyższenie stężenia krążącej adiponektyny, poprzez redukcję nadwagi lub za pomocą pochodnych tiazolidynodionu, potencjalnie może zmniejszyć stłuszczenie wątroby w PWZC.

Składową postępowania nefarmakologicznego może stanowić obniżenie masy ciała pacjentów. Pojawiają się również opracowania dotyczące wpływu elementów diety (przykładowo herbaty *oolong*) na podwyższenie stężenia adiponektyny u pacjentów z chorobą wieńcową [73]. Niektóre adipocytokiny wydają

się niezależnymi czynnikami rokowniczymi osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej, co niewątpliwie mogłoby ułatwić prawidłowy dobór schematu terapii do pacjenta.

Nie ulega wątpliwości, że temat wzajemnych zależności adipocytokin oraz WZW jest obszerny. Wymaga

jednak dalszych badań i obserwacji, ponieważ odkrywane są wciąż nowe adipocytokiny, a z badań dotąd poznanych wynikają nieraz sprzeczne wnioski.

## PIŚMIENNICTWO

- Tuchacz S., Gruchała M., Karbowska J., Kochan Z., Sobiczewski W., Rynkiewicz A. Adiponektyna w chorobie wieńcowej – przegląd piśmiennictwa. *Pol. Prz. Kardiol.* 2007; 9: 215–219.
- Niemczyk S., Romejko-Ciepielewska K., Niemczyk L. Zaburzenia funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej i w zakresie hormonów płciowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Endokrynol. Pol.* 2012; 63: 148–155.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Handzlik-Orlik G., Orlik B., Chudek J. Rola adipokin w patogenezie nieswoistych zapaleń jelita grubego. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 226–231.
- Rystwejt-Niedźwiedzka P., Deptuła W. Tkanka tłuszczowa a układ odpornościowy. *Alergia Astma Immunol.* 2009; 15: 101–105.
- Pluskiewicz W., Adamczyk P., Marek B. i wsp. Adiponektyna i rezystryjna a stan szkieletu u kobiet uczestniczących w badaniu RAC-OST-POL. *Endokrynol. Pol.* 2012; 63: 427–431.
- Galecka-Wanatowicz D., Chomyszyn-Gajewska M. Otyłość a stan tkanek przyzębia – przegląd piśmiennictwa. *Czas. Stomat.* 2009; 62: 649–656.
- Marra F., Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957–969.
- Pajvani U.B., Du X., Combs T.P. i wsp. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 9073–9085.
- 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.
- Miyazaki T., Shimada K., Mokuno H., Daida H. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart* 2003; 89: 663.
- Shimada K., Miyazaki T., Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin. Chim. Acta* 2004; 344: 1–12.
- Tacke F., Wüstelefeld T., Horn R. i wsp. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J. Hepatol.* 2005; 42: 666–673.
- Tsochatzis E., Papatheodoridis G.V., Hadziyannis E. i wp. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43: 1128–1136.
- Siagris D., Vafiadis G., Michalaki M. i wsp. Serum adiponectin in chronic hepatitis C and B. *J. Viral. Hepat.* 2007; 14: 577–583.
- Liu C.J., Chen P.J., Lai M.Y. i wsp. High serum adiponectin correlates with advanced liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol. Int.* 2009; 3: 364–370.
- Hui C.K., Zhang H.Y., Lee N.P. i wsp. Serum adiponectin is increased in advancing liver fibrosis and declines with reduction in fibrosis in chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2007; 47: 191–202.
- Wong V.W., Wong G.L., Yu J. i wsp. Interaction of adipokines and hepatitis B virus on histological liver injury in the Chinese. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 132–138.
- Lu J.Y., Su T.C., Liu Y.H., Hsu H.J., Chen C.L., Yang W.S. Lower plasma adiponectin is correlated to higher alanine aminotransferase independent of metabolic factors and hepatitis B virus carrier status. *Intern. Med. J.* 2007; 37: 365–371.
- Korah T.E., El-Sayed S., Elshafie M.K., Hammada G.E., Safan M.A. Significance of serum leptin and adiponectin levels in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus associated hepatic steatosis and fibrosis. *World J. Hepatol.* 2013; 5: 74–81.
- Jonsson J.R., Moschen A.R., Hickman I.J. i wsp. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2005; 43: 929–936.
- Costantini S., Capone F., Guerriero E. i wsp. Cytokine profile of patients with type 2 diabetes and/or chronic hepatitis C infection. *PLoS One* 2012; 7: e39486.
- Petit J.M., Minello A., Jooste V. i wsp. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2240–2243.
- Liu C.J., Chen P.J., Jeng Y.M. i wsp. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2005; 43: 235–242.
- Ashour E., Samy N., Sayed M., Imam A. The relationship between serum adiponectin and steatosis in patients with chronic hepatitis C genotype-4. *Clin. Lab.* 2010; 56: 103–110.
- Wang A.Y., Hickman I.J., Richards A.A., Whitehead J.P., Prins J.B., Macdonald G.A. High molecular weight adiponectin correlates with insulin sensitivity in patients with hepatitis C genotype 3, but not genotype 1 infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2717–2723.
- Zografos T.A., Liaskos C., Rigopoulou E.I. i wsp. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to IFN-alpha treatment in chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 605–614.
- Kara B., Gunesacar R., Doran F., Kara I.O., Akkiz H. Correlation of serum adiponectin levels and hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 1 infection. *Adv. Ther.* 2007; 24: 972–982.
- Meng Q.H., Duan Z.H., Lin Z.H., Yu H.W., Li J., Liu Y. Serum level of adiponectin correlated with gender and genotype in patients with chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 1120–1127.
- Latif H.A., Assal H.S., Mahmoud M., Rasheed W.I. Role of serum adiponectin level in the development of liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus. *Clin. Exp. Med.* 2011; 11: 123–129.
- Fukushima N., Kuromatsu R., Arinaga-Hino T. i wsp. Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 2010; 40: 911–922.
- Palmer C., Hampartzoumian T., Lloyd A., Zekry A. A novel role for adiponectin in regulating the immune responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2008; 48: 374–384.
- Lu J.Y., Chuang L.M., Yang W.S. i wsp. Adiponectin levels among patients with chronic hepatitis B and C infections and in response to IFN-alpha therapy. *Liver Int.* 2005; 25: 752–759.
- Khattab M.A., Eslam M., Shatat M. i wsp. Changes in adipocytokines and insulin sensitivity during and after antiviral therapy for hepatitis C genotype 4. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21: 59–65.
- Saad Y., Ahmed A., Saleh D.A., Doss W. Adipokines and insulin resistance, predictors of response to therapy in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype 4. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 920–925.
- Matkovic V., Ilich J.Z., Badenhop N.E. i wsp. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1368–1372.
- Tungtrongchitr R., Treeprasertsuk S., Ei N.N., Thepouyorn A., Phonrat B., Huntrup A. Serum leptin concentrations in chronic hepatitis. *J. Med. Assoc. Thai.* 2006; 89: 490–499.
- Testa R., Franceschini R., Giannini E. i wsp. Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2000; 33: 33–37.
- Zwirska-Korczała K., Kukla M., Ziolkowski A. i wsp. Leptin, neopterin and hepatocyte growth factor as markers of fibrosis and inflammatory activity in chronic hepatitis C. *Exp. Clin. Hep.* 2005; 1: OR60-5.
- Giannini E., Ceppa P., Botta F. i wsp. Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3211–3217.
- Baranova A., Jarrar M.H., Stepanova M. i wsp. Association of serum adipocytokines with hepatic steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Digestion* 2011; 83: 32–40.
- Piche T., Vandenbos F., Abakar-Mahamat A. i wsp. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 2004; 11: 91–96.
- Kukla M., Zwirska-Korczała K., Gabriel A. i wsp. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 2010; 17: 661–667.
- Bolukbas F.F., Bolukbas C., Horoz M. i wsp. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2004; 4: 23.
- El-Gindy E.M., Ali-Eldin F.A., Meguid M.A. Serum leptin level and its association with fatigue in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arab. J. Gastroenterol.* 2012; 13: 54–57.
- Gordon A., McLean C.A., Pedersen J.S., Bailey M.J., Roberts S.K. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. *J. Hepatol.* 2005; 43: 38–44.

46. Myers R.P., Messous D., Poynard T., Imbert-Bismut F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21: 289–294.
47. Zografos T.A., Rigopoulou E.I., Liaskos C. i wsp. Alterations of leptin during IFN-alpha therapy in patients with chronic viral hepatitis. *J. Hepatol.* 2006; 44: 848–855.
48. Eguchi Y., Mizuta T., Yasutake T. i wsp. High serum leptin is an independent risk factor for non-response patients with low viremia to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 556–560.
49. Manolakopoulos S., Bethanis S., Liapi C. i wsp. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 17.
50. Stepan C.M., Brown E.J., Wright C.M. i wsp. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2001; 98: 502–506.
51. Pang S.S., Le Y.Y. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 2006; 3: 29–34.
52. Wang H., Chu W., Hemphill C., Elbein S. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002; 87: 2520–2524.
53. Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M. Rezystyna – czynnik patogennetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2009; 63: 485–491.
54. Morace C., Spadaro A., Cucunato M. i wsp. High serum resistin in chronic viral hepatitis is not a marker of metabolic disorder. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1215–1219.
55. Durazzo M., Belci P., Niro G. i wsp. Variations of serum levels of adiponectin and resistin in chronic viral hepatitis. *J. Endocrinol. Invest.* 2013; 36: 600–605.
56. Zhang L.Q., Heruth D.P., Ye S.Q. Nicotinamide phosphoribosyltransferase in human diseases. *J. Bioanal. Biomed.* 2011; 3: 13–25.
57. Cybulska B. Komentarz redakcyjny: Wisfatyna – co dotychczas wiadomo o jej roli w fizjologii i patologii? *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 808–809.
58. Benedict C., Shostak A., Lange T. i wsp. Diurnal rhythm of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt/visfatin/PBEF): impact of sleep loss and relation to glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: E218–222.
59. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. i wsp. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 21: 426–430.
60. Berndt J., Kloting N., Kralisch S. i wsp. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911–2916.
61. Rubbia-Brandt L., Fabris P., Paganin S. i wsp. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004; 53: 406–412.
62. Kukla M., Zwirska-Korczala K., Gabriel A. i wsp. Visfatin serum levels in chronic hepatitis C patients. *J. Viral. Hepat.* 2010; 17: 254–260.
63. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. i wsp. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178: 1748–1758.
64. Hano A.E., Deghady A., Shaaban S., Rahman M. Serum Visfatin in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Sci.* 2011; 7: 94–101.
65. Chen L., Liu W., Lai S., Li Y., Wang X., Zhang H. Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 935–941.
66. Huang J.F., Huang C.F., Yu M.L. i wsp. Serum visfatin is correlated with disease severity and metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 530–535.
67. Kukla M., Mazur W., Buldak R.J., Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin-in chronic hepatitis. *Mol. Med.* 2011; 17: 1397–1410.
68. Kukla M., Waluga M., Sawczyn T. i wsp. Serum vaspin may be a good indicator of fibrosis in chronic hepatitis C and is not altered by antiviral therapy. *Pol. J. Pathol.* 2012; 63: 213–220.
69. Principe A., Melgar-Lesmes P., Fernández-Varo G. i wsp. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology* 2008; 48: 1193–1201.
70. El-Mesallamy H.O., Hamdy N.M., Rizk H.H., El-Zayadi A.R. Apelin serum level in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: 703031.
71. Tonelli J., Li W., Kishore P. i wsp. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1621-9. Erratum in: *Diabetes* 2005; 54: 587.
72. Furuhashi M., Ura N., Takizawa H. i wsp. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1977–1982.
73. Shimada K., Kawarabayashi T., Tanaka A. Oolong tea increases plasma adiponectin levels and low-density lipoprotein particle size in patients with coronary artery disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 65: 227–234.