

# Adipocytokíny ako možné etiopatogenetické mechanizmy vedúce k vyššiemu výskytu autoimunitnej tyroiditídy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu – rozšírená štúdia

## Adipocytokines as possible etiopathogenetic mechanisms leading to a higher incidence of autoimmune thyroiditis in patients with type 2 diabetes mellitus – enlarged study

Štefan Sotak<sup>1</sup>, Zbynek Schroner<sup>2,3</sup>, Ivica Lazúrová<sup>1</sup>, Ivana Jochmanová<sup>1</sup>, Marek Felšóci<sup>1</sup>, Darina Petrášová<sup>4</sup>, Izabela Bertková<sup>5</sup>, Miriam Mitníková<sup>6</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

<sup>2</sup>Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

<sup>3</sup>SchronerMED, s.r.o. Košice

<sup>4</sup>Laboratórium výskumných biomodelov LF UPJŠ v Košiciach

<sup>5</sup>Ústav experimentálnej medicíny LF UPJŠ v Košiciach

<sup>6</sup>Oddelenie laboratórnej medicíny UNLP Košice

### Súhrn

**Úvod:** Autoimunitná tyroiditída (AIT) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sú celosvetovo najčastejšie endokrinné ochorenia. Vzťah medzi DM 1. typu a AIT je známy a popísaný, ale jej vzťah k DM2T nie je doteraz dostatočne objasnený. Súvis medzi týmito ochoreniami vysvetľuje viacero hypotéz. Jednou z nich je pôsobenie niektorých adipocytokínov. **Ciele práce:** Zistiť vzťah 3 adipocytokínov (adiponektín, rezistín, visfatín) k tyroidálnemu statusu u pacientov s DM2T a AIT v porovnaní s kontrolnou skupinou (KS). **Súbor a metódy:** Súbor tvorili 4 podskupiny: pacienti s DM2T bez tyreopatie (n = 80), pacienti s AIT na substitučnej liečbe bez diabetu a prediabetu (n = 54), pacienti s DM2T a AIT na substitučnej liečbe (n = 47) a KS zdravých jedincov (n = 43). Odberom venózne krvi sme u nich vyšetrovali parametre tyroidálneho a glycidového metabolizmu a hladiny 3 adipocytokínov. Merali sme aj objem štítnej žľazy (ŠŽ), výšku, hmotnosť a obvod pásu. **Výsledky:** Stredná hladina rezistínu v skupine pacientov s DM2T a AIT bola výrazne vyššia ako u pacientov s AIT bez DM2T a v KS. Našli sme slabú negatívnu koreláciu medzi visfatínom a hladinami glukózy nalačno u pacientov s AIT bez DM2T. Ďalej sme zistili slabú negatívnu koreláciu medzi rezistínom a glykovaným hemoglobínom (HbA<sub>1c</sub>) a slabú negatívnu koreláciu medzi visfatínom a objemom ŠŽ u pacientov s DM2T bez AIT. V KS sme stanovili slabú pozitívnu koreláciu medzi visfatínom a voľným tyroxínom (fT<sub>4</sub> – free thyroxin). **Záver:** Naše závery sú v súlade s niekoľkými štúdiami, ktoré potvrdila súvislosť medzi AIT a adipocytokínmi. Ide o pokračovanie štúdie s rovnakým zameraním z roku 2019. Počet vyšetrovaných jedincov sa zvýšil na vyše jeden a pol násobok.

**Kľúčové slová:** adipocytokíny – adiponektín – autoimunitná tyroiditída – diabetes mellitus typu 2 – rezistín – visfatín

### Summary

**Introduction:** Autoimmune thyroiditis (AIT) and type 2 diabetes mellitus (T2D) are the most common endocrinological diseases worldwide. Relationship between T1D and AIT is well-known and described. Relation between these diseases explains several hypotheses. One of them is influence of some adipocytokines. **Objective:** This study evaluated relationship between three adipocytokines (adiponectin, resistin, visfatin) and thyroidal status in patients with T2D and AIT compared to control group (CG). **Material and methods:** The group consisted of four subgroups: patients with T2D without thyreopathies (n = 80), patients with AIT on substitution

therapy without diabetes and prediabetes (n = 54), patients with T2D and AIT on substitution therapy (n = 47) and healthy subjects as a CG (n = 43). We investigated parameters of thyroid and glycid metabolism and levels of three adipocytokines by venous blood-letting. We also measured thyroid gland volume, height, weight and waist. **Results:** The mean level of resistin in the group of patients with diabetes and thyroiditis was significantly higher than in patients with thyroiditis without diabetes and than in the CG. We found a weak negative correlation between visfatin and fasting glucose levels in patients with thyroiditis without diabetes. We detected a weak negative correlation between resistin and glycated hemoglobin and a weak negative correlation between visfatin and thyroid gland volume in patients with diabetes without thyroiditis. In the CG we determined a weak positive correlation between visfatin and free thyroxin. **Conclusion:** Our results are consistent with several studies, which confirmed association between AIT and adipocytokines. This is a continuation of the study with the same focus from 2019. The number of examined individuals increased to more than one and a half times.

**Keywords:** adipocytokines – adiponectin – autoimmune thyroiditis – resistin – type 2 diabetes mellitus – visfatin

✉ MUDr. Štefan Sotak, PhD., MPH, EMBA, LL.M | stefan.sotak@unlp.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 12. 2. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 3. 4. 2022

## Úvod

Autoimunitná tyroiditída (AIT) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sú dve najčastejšie endokrinné choroby vyskytujúce sa v klinickej praxi. Vzťah medzi AIT a DM2T bol skúmaný podrobnejšie, ale existuje aj súvislosť medzi DM2T a ochoreniami štítnej žľazy (ŠŽ). Príčina zvýšeného výskytu AIT u DM2T nie je úplne známa. Skúmajú sa genetické faktory, napr. polymorfizmy dejdináz (napr. dejdináza typu II – Thr92Ala) alebo génu receptora vitamínu. Zvažuje sa taktiež vplyv infekcií ŠŽ a nedostatok jódu a vitamínu D v strave ako aj obezita. Iná hypotéza zas predpokladá účinky niektorých adipocytokínov (adipokínov v etiopatogenéze AIT u DM2T [1,2].

V tejto štúdii sme sa zamerali na 3 z nich: adiponektín, rezistín a visfatín.

Tyroidálne hormóny (TH) sa podieľajú na regulácii telesného metabolizmu. Medzi ich účinky patrí stimulácia bazálneho metabolizmu, zvýšenie energetického výdaja, modulácia citlivosti na katecholamíny a termogenéza v tukovom tkanive. Poruchy funkcie ŠŽ vedú k zmene telesnej hmotnosti, svalovej hmoty a tukového tkaniva. Receptory tyreostimulačného hormónu (TSH) sa nachádzajú aj v tukovom tkanive, čo naznačuje, že hrajú úlohu pri regulácii adipocytokínov, ktoré sa podieľajú na regulácii energetickej bilancie. Keďže pacienti s tyreotoxikózou strácajú telesný tuk a pacienti s myxedémom ho naberajú, dalo by sa predpokladať, že produkcia týchto adipokínov bude potlačená pri hypertyreóze a potencovaná pri hypotyreóze. Mnohé štúdie tomu však odporujú [1,2].

Adipocytokíny sú bielkoviny, ktoré sa tvoria primárne v adipocytoch, ale aj v endotelových bunkách, fibroblastoch, leukocytoch a makrofágoch. Tieto cy-

tokíny ovplyvňujú množstvo funkcií v organizme, no ich presné úlohy sú stále nejasné a potrebujú ďalší výskum [1,2].

Nezvolili sme si adiponektín, rezistín a visfatín ako predmet nášho výskumu, pretože sme práve u nich zo všetkých adipokínov predpokladali ich najtesnejší vzťah ku glycidovému a tyroidálnemu metabolizmu, ale pretože práve o nich je v literatúre najväčšie množstvo údajov.

## Cieľ

Cieľom tejto práce bolo zistiť spojenie medzi 3 adipocytokínmi (adiponektín, rezistín a visfatín) a tyroidálnym a glycidovým statusom u pacientov s DM2T a AIT v porovnaní s kontrolnou skupinou (KS).

## Metódy

Táto štúdia zahŕňala celkový počet 181 pacientov a 43 kontrol. Pacienti boli rozdelení do 3 skupín. Prvú skupinu tvorilo 80 pacientov (56 mužov a 24 žien) so stanovenou diagnózou DM2T a mediánom veku 62 (rozsah 41–65) rokov. Všetky diabetické subjekty sme postupne naberali z I. internej kliniky Univerzitnej nemocnice Louisa Pasteura (UN LP) v Košiciach a jej diabetologickej ambulancie od januára 2013 do novembra 2020. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou ochorenia ŠŽ, ako aj iných endokrinných ochorení, boli primárne vylúčení zo štúdie. Druhá skupina zahŕňala 54 pacientov (7 mužov a 47 žien), ktorí majú stanovenú diagnózu AIT v štádiu hypotyreózy. Vekový priemer v tejto skupine bol 61 (rozsah 19–65) rokov. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou prediabetes alebo diabetes boli z tohto ramena štúdie vylúčení. Tretia skupina, ktorej medián veku bol 63 (rozsah 27–65) rokov,

zahŕňala 47 pacientov (7 mužov a 40 žien) so stanovenými diagnózami DM2T a AIT v štádiu hypotyreózy. Jedinci v 2. a 3. skupine boli tiež získaní z I. internej kliniky UN LP v Košiciach a jej endokrinologickej ambulancie počas toho istého obdobia ako v 1. skupine. Kontrolná skupina (KS) pozostávala zo 43 subjektov (18 mužov a 25 žien) stredného veku 53,5 (rozsah 20–65) rokov. Diabetes mellitus, prediabetes a tyreopatie boli u nich starostlivo vylúčené. Vylúčili sme aj jedincov liečených glukokortikoidmi, s chronickou pankreatitídou, s pozitívou antiGAD protilátok, alkoholikov a pacientov s anamnézou aktívnej malignity. Všetky osoby boli mladšie ako 65 rokov. Štúdia bola schválená Etickou komisiou UN LP v Košiciach (v súlade s etickými normami stanovenými Helsinskou deklaráciou z roku 1964) a písomný informovaný súhlas so štúdiou bol povinný pre všetkých účastníkov. Ide o pokračovanie štúdie, ktorej prvé výsledky s počtom jedincov 144 boli odpublikované už v roku 2019.

Všetci pacienti a kontroly podstúpili klinické aj laboratórne merania: základné antropometrické parametre, laboratórne parametre ako aj morfológia ŠŽ boli hodnotené u všetkých pacientov a u všetkých kontrol. Hodnotili sa tieto premenné: vek, pohlavie, výška, hmotnosť, index telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index), obvod pása a objem ŠŽ. Pre laboratórne hodnotenia sa odoberali venózne vzorky krvi nalačno pacientov a kontrol na stanovenie sérových hladín troch adipocytokínov (adiponektín, rezistín, visfatín), ďalej voľného tyroxínu fT4, TSH, ako aj autoproti látok proti tyreoglobulínu (antiTG) a tyroidálnej peroxidáze (antiTPO), glykémie nalačno a HbA<sub>1c</sub>. FT4, TSH a HbA<sub>1c</sub> boli stanovované rutinne na

oddelení klinickej biochémie UN LP v Košiciach elektrochemiluminiscenčnou imunochemickou a glykémia fotometrickou kolorimetrickou analýzou.

Okrem uvedených testov sme stanovovali BMI podľa štandardného vzorca

$$\frac{m}{v^2}$$

**m** – hmotnosť pacienta (kg) **v** – výška pacienta (m)

Taktiež sme merali obvod pása jednoduchým krajčínskym metrom 4 cm pod pupkom.

Objem ŠŽ bol meraný ultrasonograficky (USG) tým istým skúseným ultrasonografistom za použitia ultrasonografu Esaote Technos MPx a kalkulovaný podľa vzorca

$$(a_L \times b_L \times c_L \times \pi/6) + (a_p \times b_p \times c_p \times \pi/6)$$

**a<sub>L</sub>** – výška ľavého laloka ŠŽ v mm **b<sub>L</sub>** – šírka ľavého laloka ŠŽ v mm  
**c<sub>L</sub>** – dĺžka ľavého laloka ŠŽ v mm **a<sub>p</sub>** – výška pravého laloka ŠŽ v mm  
**b<sub>p</sub>** – šírka pravého laloka ŠŽ v mm **c<sub>p</sub>** – dĺžka pravého laloka ŠŽ v mm

Diagnostické kritériá pre primárnu hypotyreózu zahŕňali sérové koncentrácie TSH > 4,2 mIU/ml a nízke alebo normálne hladiny fT4. Diagnostické kritériá pre AIT boli pozitívny USG-obraz (difúzna homogénna alebo škrvnitá hypoechogenicitá tkaniva ŠŽ) a prítomnosť protilátok antiTG (hladiny v sére nad 115 kIU/l) alebo antiTPO protilátky (hladiny v sére > 34 kIU/l).

## Štatistická analýza

Spojité premenné sú prezentované ako medián a rozsah, kategorické premenné sú vyjadrené ako počet frekvencií a percentá. Na porovnanie centrálnych tendencií

**Tab. 1 | Stredné hodnoty glycidového a tyroidálneho metabolizmu v jednotlivých podskupinách**

	DM2T bez AIT (n = 80)	AIT bez DM2T (n = 54)	DM2T + AIT (n = 47)	KS (n = 43)
vek (roky)	53,5 (20–65)	61 (19–65)	63 (27–65)	62 (41–65)
objem ŠŽ (ml)	13,61 (7,5–29,2)	10,89 (4,57–38,8)	8,42 (4,2–17,8)	11,8 (4,3–21,62)
fT4 (pmol/l)	13,43 (7,69–34,86)	14,22 (3,2–27,8)	14,25 (5,23–20,55)	14,71 (5,6–23,99)
TSH (mIU/l)	2,22 (0,018–14,03)	2,86 (0,36–129,7)	3,41 (0,28–35,27)	1,34 (0,25–6,16)
antiTG (kIU/l)	11,52 (6,95–271,7)	13,29 (5–452)	17,07 (10–3256,7)	11,87 (10–251,4)
antiTPO (kIU/l)	10,97 (5–53,26)	20,08 (5–2734,3)	34,25 (5–379)	8,19 (5–31,37)
Gly (mmol/l)	6,75 (3,8–53,26)	4,85 (3,9–6,9)	7,2 (3,9–14,8)	4,9 (2,8–7,1)
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,2 (3,5–16,37)	5,15 (4,1–59)	7 (4,2–14,1)	5,3 (3–6,5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29 (18,3–51)	25,5 (20,3–46,9)	27,8 (20,7–40,9)	23,8 (12–40,15)
obvod pása (cm)	97 (70–140)	84 (65–123)	86 (70–127)	80 (55–127)

AIT – autoimunitná tyroiditída antiTG – autoproti látka proti tyreoglobulínu antiTPO – autoproti látka proti tyroidálnej peroxidáze BMI – index telesnej hmotnosti/Body Mass Index DM2T – diabetes mellitus 2. typu fT4 – voľný tyroxín/free Thyroxin Gly – glykémia nalačno KS – kontrolná skupina TSH tyreostimulačný hormón

v študovaných skupinách sme použili nepárový dvojvýchodný Studentov t-test, alebo v prípade abnormálnej distribúcie parametrov Mannov-Whitneyho U-test. Asociácie medzi premennými sme analyzovali pomocou jednoduchej lineárnej regresie a korelačnej analýzy

s určením Pearsonovho (r) alebo Spearmanovho ( $\rho$ ) korelačného koeficientu. Rozdiely medzi spojitými parametrami rozdelené na viac ako dve podskupiny boli vypočítané jednosmernou ANOVA. P-hodnota < 0,05 sa považovala za štatisticky významnú. Všetky číselné hod-

**Tab. 2 | Stredné hodnoty vyšetovaných adipocytokínov v jednotlivých skupinách**

	DM2T (n = 80)	AIT (n = 54)	DM2T + AIT (n = 47)	KS (n = 43)
adiponektín ( $\mu\text{g/ml}$ )	8,63 (1,58-51,53)	11,36 (0,53-40,61)	10,33 (4,5-29,9)	7,94 (2,28-34,33)
rezistín (ng/ml)	8,89 (1,32-48,37)	5,75 (2,28-49,58)	8,9 (1,94-52,45)	5,86 (0-49,42)
visfatín (ng/ml)	3,11 (0-12,07)	3,38 (0,014-10,79)	3,41 (0,22-9,02)	4,64 (0,074-10,57)

**Tab. 3 | Korelácie medzi jednotlivými adipocytokínmi a parametrami glycidového a tyreoidálneho metabolizmu u pacientov s DM2T bez tyreopatie**

	adiponektín	rezistín	visfatín
objem ŠŽ (ml)	NS	NS	$\rho = -0,35$ , $p = 0,001$
fT4 (pmol/l)	NS	NS	NS
TSH (mIU/l)	NS	NS	NS
antiTG (kIU/l)	NS	NS	NS
antiTPO (kIU/l)	NS	NS	NS
Gly (mmol/l)	NS	NS	NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	NS	$\rho = -0,26$ , $p = 0,02$	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	NS	NS	NS
obvod pásu (cm)	NS	NS	$\rho = -0,26$ , $p = 0,02$

AIT – autoimunitná tyreoiditída antiTG – autoprotilátky proti tyreoglobulínu antiTPO – autoprotilátky proti tyreoidálnej peroxidáze BMI – index telesnej hmotnosti/Body Mass Index DM2T – diabetes mellitus 2. typu fT4 – voľný tyroxín/free Thyroxin Gly – glykémia nalačno KS – kontrolná skupina TSH tyreostimulačný hormón

**Tab. 4 | Korelácie medzi jednotlivými adipocytokínmi a parametrami glycidového a tyreoidálneho metabolizmu u pacientov s AIT bez poruchy glycidového metabolizmu**

	adiponektín	rezistín	visfatín
objem ŠŽ (ml)	NS	NS	$\rho = -0,35$ ; $p = 0,001$
fT4 (pmol/l)	NS	NS	NS
TSH (mIU/l)	NS	NS	NS
antiTG (kIU/l)	NS	NS	NS
antiTPO (kIU/l)	NS	NS	NS
Gly (mmol/l)	NS	NS	$\rho = -0,39$ ; $p = 0,003$
HbA <sub>1c</sub> (%)	NS	NS	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	NS	NS	NS
obvod pásu (cm)	NS	NS	NS

AIT – autoimunitná tyreoiditída antiTG – autoprotilátky proti tyreoglobulínu antiTPO – autoprotilátky proti tyreoidálnej peroxidáze BMI – index telesnej hmotnosti/Body Mass Index DM2T – diabetes mellitus 2. typu fT4 – voľný tyroxín/free Thyroxin Gly – glykémia nalačno KS – kontrolná skupina TSH tyreostimulačný hormón

noty sú zaokrúhlené na 2 desatinné miesta. Štatistická analýza sa uskutočnila pomocou IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack (IBM, USA).

## Výsledky

Stredné hodnoty antropometrických, glycidových a tyroidálnych parametrov pacientov všetkých 3 podskupín skupín a KS sú uvedené v tab. 1. Nebol žiadny rozdiel v priemernom veku medzi podskupinami. Ako je uvedené v tab. 2, hladiny rezistínu v skupine pacientov s DM2T a AIT boli významne vyššie ako u pacientov s AIT bez DM2T: 8,90 (rozsah 1,94–52,45) oproti 5,75 (rozsah 2,28–49,58) ng/ml;  $p < 0,01$  a ako v KS: 8,90 (rozsah 1,94–52,45) oproti 5,59 (rozsah 0,0–49,42) ng/ml;

$p < 0,01$ . Zistili sme aj koreláciu medzi jednotlivými adipocytokínmi a hodnotami nami skúmaných parametrov vo všetkých štyroch skúmaných podskupinách (tab. 3, tab. 4, tab. 5, tab. 6). Zistili sme slabú negatívnu koreláciu medzi rezistínom a  $HbA_{1c}$  u pacientov s DM2T bez AIT ( $p = -0,26$ ;  $p = 0,02$ ), tab. 3. Prekvapivo sme pozorovali, že visfatín slabo negatívne koreluje s objemom ŠŽ u pacientov s DM2T bez ochorenia ŠŽ ( $p = -0,35$ ;  $p = 0,001$ ), tab. 3. Zachytili sme aj slabú negatívnu koreláciu medzi visfatínom a hladinami glykémie nalačno ( $p = -0,39$ ;  $p = 0,003$ ), tab. 4, v skupine pacientov s AIT bez DM2T. V KS sme určili slabú pozitívnu koreláciu medzi visfatínom a fT4 ( $p = 0,36$ ;  $p = 0,02$ ), tab. 6. Medzi adipocytokínmi a hodnotenými paramet-

**Tab. 5 | Korelácie medzi jednotlivými adipocytokínmi a parametrami glycidového a tyroidálneho metabolizmu u pacientov s DM2T a AIT**

	adiponektín	rezistín	visfatín
objem ŠŽ (ml)	NS	NS	NS
fT4 (pmol/l)	NS	NS	NS
TSH (mIU/l)	NS	NS	NS
antiTG (kIU/l)	NS	NS	NS
antiTPO (kIU/l)	NS	NS	NS
Gly (mmol/l)	NS	NS	NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	NS	NS	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	NS	NS	NS
obvod pása (cm)	NS	NS	NS

AIT – autoimunitná tyroiditída antiTG – autoprotilátky proti tyreoglobulínu antiTPO – autoprotilátky proti tyroidálnej peroxidáze BMI – index telesnej hmotnosti/Body Mass Index DM2T – diabetes mellitus 2. typu fT4 – voľný tyroxín/free Thyroxin Gly – glykémia nalačno KS – kontrolná skupina TSH tyreostimulačný hormón

**Tab. | 6 Korelácie medzi jednotlivými adipocytokínmi a parametrami glycidového a tyroidálneho metabolizmu v KS**

	adiponektín	rezistín	visfatín
objem ŠŽ (ml)	NS	NS	NS
fT4 (pmol/l)	NS	NS	$\rho = 0,36, p = 0,02$
TSH (mIU/l)	NS	NS	NS
antiTG (kIU/l)	NS	NS	NS
antiTPO (kIU/l)	NS	NS	NS
Gly (mmol/l)	NS	NS	NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	NS	NS	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	NS	NS	NS
obvod pása (cm)	NS	NS	NS

AIT – autoimunitná tyroiditída antiTG – autoprotilátky proti tyreoglobulínu antiTPO – autoprotilátky proti tyroidálnej peroxidáze BMI – index telesnej hmotnosti/Body Mass Index DM2T – diabetes mellitus 2. typu fT4 – voľný tyroxín/free Thyroxin Gly – glykémia nalačno KS – kontrolná skupina TSH tyreostimulačný hormón

rami neboli pozorované žiadne signifikantné korelácie u pacientov s DM2T a AIT (tab. 5).

## Diskusia

Ako už bolo spomenuté vyššie, viacerí autori predpokladajú, že hypotyreóza potencuje tvorbu adipocytokínov. Naše výsledky uvedené v tab. 2, ktoré aj keď majú štatisticky nízku významnosť, ukázali, že sa postupne zvyšuje medián koncentrácie adiponektínu v KS vs diabetici bez AIT vs diabetici s AIT vs nediabetici s AIT. Rezistín sa zvýšil v skupine pacientov s AIT bez DM2T a KS oproti diabetikom s alebo bez AIT. Na rozdiel od toho, stredná koncentrácia visfatínu bola najvyššia v KS a znižovala sa v poradí KS vs diabetici s AIT vs nediabetici s AIT bez DM2T vs diabetici bez AIT.

## Adiponektín

Adiponektín má mnoho dôležitých úloh, vrátane zvýšenia citlivosti na inzulín v svaloch a pečeni, znižovania hladín glukózy v plazme a ochrany ciev pred rozvojom aterogénnych zmien. Jeho hladina je znížená u DM2T. Adiponektín a TH sa podieľajú na viacerých biologických procesoch, napr. znižujú množstvo tuku zvýšením termogenézy a oxidácie lipidov. Predpokladá sa, že adiponektín môže ovplyvniť produkciu TH prostredníctvom interakcie s receptorom gC1q nachádzajúcim sa v mitochondriách buniek ŠŽ. Na druhej strane, bol preukázaný čiastočný inhibičný účinok voľného trijódtyronínu ( $fT_3$  – free triiodothyronine) na proces expresie adiponektínovej mRNA v bielom tukovom tkanive. Iglesias et al opísali nižšie hladiny adiponektínu pri hypotyreóze (boli to hlavne pacienti s Hashimotovou tyreoiditídou), [14]. Naproti tomu Santini et al [15], Altinova et al [16], Iglesias a Díez [17], Siemińska et al [18], Kaplan et al [19], Yldiz et al [20] nezistili žiadny rozdiel medzi hypotyreóznou skupinou a KS [1], rovnako ako ani my. Podľa Soriguera et al (2011) a Ozcelika et al (2013) sérové hladiny adiponektínu pozitívne korelujú s  $fT_3$ , ale nie s  $fT_4$  u eutyroidných pacientov [3,4]. Uspokojivé vysvetlenie tohto fenoménu stále chýba. Väčšina štúdií potvrdzuje, že  $HbA_{1c}$  ako indikátor glykemickej kontroly vykazoval negatívnu koreláciu so sérovým adiponektínom [1]. My sme taktiež zistili negatívnu koreláciu medzi adiponektínom a  $HbA_{1c}$  vo všetkých štyroch podskupinách, ale žiadna korelácia nebola štatisticky významná (tab. 6). Nízka koncentrácia adiponektínu môže predpovedať rozvoj diabetu a môže mať dôležitú úlohu v patogenéze diabetu. Niektoré štúdie však dospeli k opačnému záveru [1].

## Rezistín

Rezistín je adipocytokínový hormón, ktorého hladina s vekom klesá, u mužov je vyššia ako u žien. Veľmi často

sa spája s DM2T, obezitou a inzulínovou rezistenciou. O jej význame pri týchto patologických stavoch, či už v pozitívnom alebo negatívnom zmysle, sa v súčasnosti veľa diskutuje. Je isté, že zvyšuje hladinu „zlého“ LDL-cholesterolu a zabraňuje jeho rozkladu v pečeni [1]. Niekoľko štúdií neukazuje žiadnu súvislosť medzi hladinami rezistínu a TH [1], ako ani tá naša (tab. 4). Pri hypotyreóze boli podľa jednej štúdie zistené nezmenené hladiny [1], ako aj v našom prípade, podľa inej boli znížené [1]. Na druhej strane, rezistín zvýšením aktivity enzýmu jódtyroníndeiódinázy typu I môže zvýšiť hladinu  $fT_4$ . Zatiaľ nebolo objasnené, či sú sérové hladiny rezistínu normálne alebo nižšie u pacientov s DM2 [1]. Niektoré štúdie uvádzajú, že medzi hladinami rezistínu u diabetikov a nediabetikov nie je významný rozdiel [5,6], iné potvrdzujú jeho zvýšené hladiny u obéznych jedincov a diabetikov [7–11]. My sme to taktiež potvrdili, ale len u diabetikov s AIT. Podľa viacerých štúdií rezistín koreluje s  $HbA_{1c}$  u diabetikov, ale nie u nediabetikov [12]. Iné štúdie nedeclarujú žiadnu koreláciu ani u diabetikov ani u nediabetikov [13]. Naša štúdia túto koreláciu potvrdila (tab. 3).

## Visfatín

Visfatín, na rozdiel od adiponektínu a rezistínu, je adipocytokínový enzým. Okrem svojich početných funkcií, napr. pri syntéze nikotínamidadenínindinukleotidu, dozrievaní buniek hladkého svalstva ciev, spolupodieľaní sa na inhibícii apoptózy neutrofilov atď, zvyšuje inzulínovú senzitivitu prostredníctvom aktivácie inzulínových receptorov. Hladiny visfatínu v sére sú zvýšené pri rôznych chronických zápalových ochoreniach, napr. reumatoidnej artritíde, ulceróznej kolitíde alebo Crohnovej chorobe. Caixàs et al [21], Han et al [22] a Guzel et al [23] opísali vyššie hladiny visfatínu pri hypotyreóze (boli to hlavne pacienti s Hashimotovou tyreoiditídou), pričom po úprave parametrov ŠŽ substitučnou liečbou sa hladiny tohto enzýmu tiež upravili, na rozdiel od Ozkayu et al [24], ktorí našli nezmenené hladiny tohto adipocytokínu u pacientov s hypotyreózou. Podľa Ozkayu et al [24] sérové hladiny visfatínu u eutyroidných nediabetických pacientov pozitívne korelujú s TSH [1]. Toto sme my nepreukázali (tab. 6). Avšak hladiny visfatínu u eutyroidných jedincov v KS korelovali pozitívne s hladinami  $fT_4$ , čo je v kontraste s Farazandehom et al [25] a Yaylalim et al [26]. Tí nepreukázali žiadnu koreláciu medzi visfatínom a tyreoidálnymi parametrami u zdravých jedincov alebo u eutyroidných pacientov s AIT. Existujú polemiky týkajúce sa spojenia visfatínu s nadhmotnosťou/obezitou, DM2T, inzulínovou rezistenciou a metabolickým syndrómom. Existuje priama súvislosť medzi plazmatickou hladinou visfatínu a DM2T. Visfatín sa viaže na inzulínový receptor z inej strany,

ako sa viaže inzulín, a spôsobuje hypoglykémiu znížením uvoľňovania glukózy z pečeneých buniek a stimuláciou využitia glukózy v adipocytoch a myocytoch [1]. Pozorovali sme, že visfatín negatívne koreluje s glykémiou nalačno, avšak len u pacientov s AIT a bez DM2T (tab. 4). Nedávny výskum naznačil, že visfatín vytvára tzv. inzulín-mimetické účinky väzbou na inzulínové receptory a aktiváciu tzv. downstream signálnych dráh inzulínu. Avšak vzhľadom na zlyhanie reprodukcie týchto údajov, Fukuhara et al [27] stiahli svoje tvrdenia v roku 2007. Súvislosť medzi inzulínovou rezistenciou a visfatínom nie sú jasné. Niektoré štúdie naznačujú, že koncentrácie visfatínu v krvi významne korelujú s inzulínovou rezistenciou alebo DM2T, teda že visfatín pozitívne koreluje s glykémiou nalačno [1], ako sme preukázali u pacientov s AIT bez DM2T (tab. 4). Iné štúdie dokazujú, že súvislosť medzi diabetom a koncentraciami visfatínu koncentrácie neboli štatisticky významné, teda že visfatín nekoreloval s HbA<sub>1c</sub> [1]. My sme dospeli k podobnému záveru (tab. 3).

## Limitácie štúdie

Naša štúdia má niekoľko obmedzení:

- Hlavným obmedzením je relatívne malý počet pacientov v každej populácii študovaných chorôb podskupiny. Počet pacientov plánujeme navyšovať až do celkového počtu 400, t. j. 100 v každej podskupine.
- Existuje značná rodová nerovnováha v jednotlivých podskupinách. Táto nerovnováha môže byť dôležitá pre analýzu rezistínu, ktorého hladina je vyššia u mužov.
- Vek a iné parametre nie sú normálne distribuované v rámci konkrétnych podskupín.
- Horná veková hranica v každej skupine bola 65 rokov z dôvodu, že starší pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť polymorbidity. Ale toto obmedzenie súčasne znamená, že v našej štúdii koncentrácie adipokínov (a iných parametrov) nepredstavujú skutočnú distribúciu vo vybranom ochorení (v tomto prípade DM2T a AIT) ako aj zdravej populácii (KS).
- Táto štúdia má exploratívny charakter.

## Záver

Pozadie vzťahu medzi DM2T a AIT stále nie je dostatočne objasnené. Adipocytokíny nepochybne súvisia s inzulínovou senzitivitou a rezistenciou, a to nielen vo vzťahu k DM2T, ale aj k TH. Ale ako a či tieto asociácie vzájomne spolu súvisia a korelujú, ešte nie je známe, preto je potrebné ich ďalšie skúmanie.

*Náš výskum bol podporený grantom Slovenskej diabetologickej spoločnosti, za čo jej celý kolektív autorov ďakuje.*

## Literatúra

1. Sotak Š, Schroner Z, Lazúrová I et al. The association between three adipocytokines (adiponectin, resistin and visfatin) and thyroid status in patients with type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *Physiol Res*. 2021; 70(6): 865–874. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934701>>.
2. Sotak Š, Schroner Z, Lazúrová I et al. Adipocytokíny ako možné etiopatogenetické mechanizmy vedúce k vyššiemu výskytu autoimunitnej tyreoiditídy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. *Diab Obez* 2019; 19(38): 103–109.
3. Soriguer F, Valdes S, Sonsoles M et al. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(11): 1202–1209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02526.x>>.
4. Ozcelik F, Yuksel C, Arslan E et al. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance. *Arch Med Res* 2013; 44(4): 273–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.04.001>>.
5. Yuan T, Zhao W, Sun Q et al. Association between four adipokines and insulin sensitivity in patients with obesity, type 1 or type 2 diabetes mellitus, and in the general Chinese population. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(15): 2018–2022.
6. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285(2): 561–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2001.5173>>.
7. Muse ED, Lam TKT, Scherer PE et al. Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007; 117(6): 1670–1678. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI30440>>.
8. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(2): 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00365510601032532>>.
9. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1844–1848. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031410>>.
10. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K et al. Enzyme-linked immunorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta* 2004; 339(1–2): 57–63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cccn.2003.09.009>>.
11. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5452–5455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021808>>.
12. Oweck M, Nikisch E, Miczke A et al. Serum resistin concentrations are associated with HbA<sub>1c</sub> in obese non-diabetics, but not in obese diabetics: A cross-sectional human study. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32(3): 349–353.
13. Bajnok L, Seres I, Varga Z et al. Relationship of serum resistin level to traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(10): 592–599. Dostupné z DOI: <<http://dx.dpo.org/10.1055/s-2008-1065350>>.
14. Iglesias P, Fidalgo PA, Codoceo R et al. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(5): 621–629. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01897.x>>.
15. Santini F, Marsili A, Mammoli C et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(2): RC5–RC7. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/BF03346252>>.
16. Altinova AE, Törüner FB, Aktürk M et al. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2006; 65(4): 530–535. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02628.x>>.

17. Iglesias P, Díez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. *Cytokine* 2007; 40(2): 61–70. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.cyto.2007.10.001>>.
18. Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudła B et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Pol* 2010; 61(1): 112–116.
19. Kaplan O, Uzum AK, Aral H et al. Unchanged serum adipokine concentrations in the setting of short-term thyroidectomy-induced hypothyroidism. *Endocr Pract* 2012; 18(6): 887–893. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.4158/EP12001>>.
20. Yldiz BO, Aksoy DY, Harmanci A et al. Effects of l-thyroxine therapy on circulating leptin and adiponectin levels in subclinical hypothyroidism: a prospective study. *Arch Med Res* 2013; 44(4): 317–320. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.arcmed.2013.04.010>>.
21. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(5): 733–738. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03546.x>>.
22. Han J, Zhang T, Xiao W et al. Up-regulation of visfatin expression in subjects with hyperthyroidism and hypothyroidism is partially relevant to a nonlinear regulation mechanism between visfatin and tri-iodothyronine with various concentrations. *Chin Med J* 2012; 125(5): 874–881.
23. Guzel S, Seven A, Guzel EC et al. Visfatin, leptin, and TNF- $\alpha$ : Interrelated adipokines in insulin-resistant clinical and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2013; 38(3): 183–193. Dostupné z DOI: <<http://doi 10.3109/07435800.2012.760588>>.
24. Ozkaya M, Sahin M, Cakal E et al. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *J Endocrinol Investig* 2009; 32(2): 435–439. Dostupné z DOI: <<http://doi 10.1007/BF03346482>>.
25. Farazandeh MM, Shabani S, Hoghooghi RL et al. Relationship between visfatin hormone and thyroid dysfunction in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Kowsar Med J* 2011; 16(3): 181–184.
26. Yayali GF, Turgut S, Akin F et al. Visfatin levels in subclinical hypothyroidism. *Int J Pept Res Ther* 2016; 22: 11–14.
27. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Erratum (Retracted article): visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2007; 318(5850): 565. Dostupné z DOI: <<http://doi 10.1126/science.318.5850.565b>>.