

Received: 2015.09.11
Accepted: 2016.06.13
Published: 2016.08.31

Nowe peptydy odgrywające rolę w zaburzeniach metabolicznych

New peptides players in metabolic disorders

Agata Mierzwicka, Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Wśród nowych peptydów odgrywających istotną rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych i gospodarki węglowodanowej ważne miejsce zajmują adipokiny. Są to substancje o charakterze hormonalnym wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej. Oprócz dobrze poznanych adipokin, stosunkowo nowo odkryte i mało poznane są adropina i preptyna – peptydy wydzielane przez komórki inne niż tkanka tłuszczowa, których rola w regulacji metabolizmu wydaje się również znacząca. Preptyna jest peptydem złożonym z 34 aminokwasów, pochodną pro-IGF-II, wydzielaną z komórek β trzustki, uważaną za fizjologiczny wzmacniacz wyrzutu insuliny. Wykazuje również stymulujące działanie na osteoblasty – pobudza ich proliferację, różnicowanie i przeżycie. Adropina jest peptydem złożonym z 76 aminokwasów, kodowanym przez gen *Enho*, głównie w wątrobie i mózgu, którego ekspresja zależy od diety. Uważa się, że adropina może pełnić znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu, kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych i przeciwdziałaniu insulinooporności, dyslipidemii i upośledzonej tolerancji glukozy. Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań można stwierdzić, że istotne zmiany w ich stężeniu towarzyszyły chorobom na podłożu zespołu metabolicznego: otyłości, cukrzycy typu 2, zespołowi policystycznych jajników, niealkoholowej chorobie tłuszczeniowej wątroby i chorobom układu sercowo-naczyniowego. Istotny jest też anaboliczny wpływ preptyny na tkankę kostną i jej potencjalne przeciwdziałanie osteoporozie.

Słowa kluczowe:

preptyna • adropina • zespół metaboliczny • insulinooporność • osteoporoza

Summary

Among new peptides responsible for the pathogenesis of metabolic disorders and carbohydrate metabolism, adipokines are of great importance. Adipokines are substances of hormonal character, secreted by adipose tissue. Apart from the well-known adipokines, adropin and preptin are relatively newly discovered, hence their function is not fully understood. They are peptides not secreted by adipose tissue but their role in the metabolic regulations seems to be significant. Preptin is a 34-amino acid peptide, a derivative of proinsulin growth factor II (pro-IGF-II), secreted by pancreatic β cells, considered to be a physiological enhancer of insulin secretion. Additionally, preptin has a stimulating effect on osteoblasts, inducing their proliferation, differentiation and survival. Adropin is a 76-amino acid peptide, encoded by the energy homeostasis associated gene (*Enho*), mainly in liver and brain, and its expression is dependent on a diet. Adropin is believed to play an important role in metabolic homeostasis, fatty acids metabolism control, insulin resistance prevention, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance. The results of studies conducted so far show that the diseases resulting from metabolic syndrome, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty

Key words:	liver disease, or cardiovascular disease are accompanied by significant changes in the concentration of these peptides. It is also important to note that preptin has an anabolic effect on bone tissue, which might be preventive in osteoporosis. preptin • adropin • metabolic syndrome • insulin resistance • osteoporosis
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1216271
Word count:	2416
Tables:	–
Figures:	–
References:	38

Adres autorki: lek. Agata Mierzwicka, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: agata_oli@wp.pl

WSTĘP

Utrzymanie na stałym poziomie odpowiedniego stanu zapasów energetycznych w postaci tkanki tłuszczowej zależy od dokładnego zrównoważenia podaży i wydatkowania energii [30]. Przesunięcie równowagi w kierunku poboru energii stwarza dodatni bilans energetyczny zwiększający masę ciała i rozwijający otyłość oraz zespół metaboliczny. Czynniki kontrolujące bilans energetyczny są wielorakie i niedokładnie poznane, należą do nich obwodowe czynniki hormonalne i metaboliczne oraz ośrodkowe układy neuroprzekazników i neuropeptydów [22].

W ostatnich latach gwałtownie rośnie liczba odkrywanych nowych peptydów odgrywających istotną rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych i gospodarki węglowodanowej. Ważne miejsce zajmują adipokiny – substancje o charakterze hormonalnym wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej. Wśród nich znajdują się już dobrze poznane adiponektyna, leptyna i rezystyna oraz odkryte stosunkowo niedawno wisfatyna i omentyna, adipokiny o działaniu insulinomimetycznym – zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę [18,28]. Iryzyna, jako nowa adipomiokina jest również przedmiotem badań w procesach związanych z zaburzeniami metabolicznymi i insulinoopornością [31].

Adropina i preptyna, którym głównie poświęcona jest praca, są stosunkowo nowo odkrytymi peptydami. Nie należą do grupy adipokin, gdyż są wydzielane przez komórki innych tkanek obwodowych (m.in. wątroba i trzustka) oraz ośrodkowy układ nerwowy (adropina), ale ich rola w regulacji metabolizmu wydaje się również znacząca [3].

ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespołem metabolicznym określa się zbiór wzajemnie powiązanych czynników istotnie zwiększających ryzyko

rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 [30]. Uważa się, że najważniejszym czynnikiem etiopatogenetycznym zespołu metabolicznego jest insulinooporność i towarzysząca jej kompensacyjna hiperinsulinemia, które są niezależnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [30]. Kryteriami rozpoznania zespołu metabolicznego według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) są:

- otyłość centralna – warunek niezbędny do rozpoznania (obwód talii – mężczyźni: > 94 cm; kobiety: > 80 cm w populacji europejskiej i wartości swoiste dla innych grup etnicznych. Jeżeli wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi > 30 kg/m², pomiar obwodu talii nie jest konieczny do zdiagnozowania otyłości centralnej)
- i co najmniej 2 z 4 wymienionych niżej czynników:
 - stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l) lub leczenie hipertrójglicerydemii;
 - stężenie cholesterolu HDL – mężczyźni: < 40 mg/dl (< 1,03 mmol/l); kobiety: < 50 mg/dl (< 1,29 mmol/l) lub leczenie niskiego stężenia HDL-C;
 - ciśnienie tętnicze krwi: skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczenie wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego;
 - stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l); lub wcześniej rozpoznana cukrzyca (jeżeli stężenie glukozy na czczo ma wartość wyższą niż podana wyżej, wymagane jest przeprowadzenie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT), który nie jest niezbędny do rozpoznania zespołu metabolicznego) [30].

Z przeprowadzonego w 2002 r. badania NATPOL PLUS wynika, że kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego według IDF spełniało w Polsce 26,2% społeczeństwa

[37]. Zatem ważnym aspektem klinicznym jest zbadanie nowych peptydów i określenie ich wpływu na rozwój zespołu metabolicznego.

PREPTYNA

Preptyna jest peptydem złożonym z 34 aminokwasów (3948 Da), pochodną pro-IGF-II. Wyizolowana została w 2001 r. przez Buchanan z komórek β trzustki szczurów. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że preptyna wydzielana z komórek β trzustki wraz z insuliną, amyliną i pankreostatyną nie inicjuje samego wyrzutu insuliny, ale zwiększa znacząco jej sekrecję. Wstrzyknięcie preptyny do wyizolowanych zwierzęcych trzustek spowodowało wzrost drugiej fazy wyrzutu insuliny zależnej od glukozy o 30%, podczas gdy wstrzyknięcie przeciwciał antypeptynowych spowodowało spadek sekrecji insuliny w pierwszej i drugiej fazie odpowiednio o 29 i 26% [8]. Te badania sugerują, że preptyna może być uważana za fizjologiczny wzmacniacz wyrzutu insuliny. Mechanizm działania nie jest dokładnie poznany. Uważa się, że preptyna w odpowiedzi na wzrost glikemii łączy się z receptorem IGF-II i aktywuje fosfolipazę C, kinazę białkową C oraz napływ jonów wapnia do komórki β , potęgując uwalnianie insuliny z komórki [12]. Mechanizm działania preptyny jest również porównywany do mechanizmu działania glibenklamidu, który przez blokowanie ATP-zależnych kanałów potasowych stymuluje sekrecję insuliny z komórek β trzustki [12]. Wykazano, że preptyna działa stymulująco na osteoblasty – pobudza ich proliferację, różnicowanie i przeżycie [13]. Poza trzustką preptyna jest również wytwarzana w śliniankach, gruczołach piersiowych, nerkach i wątrobie. Jej stężenie oznaczony metodą ELISA w surowicy krwi wynosi od $7,9 \pm 1,35$ ng/ml do $10,11 \pm 1,61$ ng/ml. Okres półtrwania jest krótszy niż 5 min, a wahania stężenia preptyny są zależne od stężenia insuliny we krwi [3].

ADROPINA

Adropina jest nowym hormonem peptydowym, którego nazwa pochodzi od łacińskich słów *adura* – rozpalić i *pinquis* – tłuszcz, olej [3]. Peptyd składa się z 76 aminokwasów (4499,9 Da), kodowany przez gen *Enho* (Energy Homeostasis Associated Gene), głównie w wątrobie i mózgu, po raz pierwszy wyizolowany w 2008 r. przez Kumara i wsp. [23]. Ekspresja genu *Enho* w wątrobie zależy od diety. Mechanizm działania nie jest jeszcze wyjaśniony. Przeprowadzając badania na zwierzętach wykazano, że myszy karmione dietą wysokotłuszczową i ubogowęglowodanową wykazywały większą ekspresję genu *Enho* i wyższe stężenia adropiny we krwi, podczas gdy dieta niskotłuszczowa i bogata w węglowodany zmniejszała jego stężenie w surowicy [24]. Poza tym u myszy z usuniętym genem adropiny wykazano wzrost o 50% tkanki tłuszczowej, dyslipidemię i insulinooporność. Adropina podana parenteralnie zmniejszała pobór pokarmów i powodowała spadek masy ciała u myszy z genetycznie uwarunkowaną otyłością [24]. W innym badaniu na modelach zwierzęcych z indukowaną otyłością i insulinoopornością wykazano, że parenteralne podawanie adropiny

zwiększało wykorzystania glukozy jako źródła energii kosztem tłuszczów, poprawiając tolerancję glukozy oraz zmniejszenie insulinooporności [17]. Uważa się, że adropina może pełnić znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu, kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych i przeciwdziałaniu insulinooporności, dyslipidemii i upośledzonej tolerancji glukozy [17,23,24].

ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Szacuje się, że obecność zespołu metabolicznego aż pięciokrotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [30]. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że zarówno preptyna jak adropina odgrywają istotną rolę w przeciwdziałaniu insulinooporności, a w konsekwencji rozwojowi cukrzycy.

Badano stężenie preptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, z nieprawidłową tolerancją glukozy w porównaniu z grupą kontrolną bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wykazano wyższe stężenia preptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w stosunku do chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy i pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wyższe stężenia peptydu zaobserwowano także wśród kobiet. Stężenie preptyny na czczo było dodatnio skorelowane z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, stężeniem trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, HDL, wolnych kwasów tłuszczowych, wartością stężenia glukozy w 120 minucie po doustnym obciążeniu glukozą, wartością HbA_{1c} oraz współczynnikiem insulinooporności (HOMA_{IR}). Wsunięto hipotezę, że wyższe stężenie preptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 może wynikać ze zwiększonej sekrecji peptydu z wysp trzustki i/lub mieć związek z upośledzonym metabolizmem preptyny. W badaniu nie wykazano jednak istotnej korelacji między stężeniem preptyny a BMI, stężeniem insuliny i współczynnikiem sekrecji insuliny (HOMA_{IS}). Zaproponowano więc, że preptyna u człowieka nie wpływa bezpośrednio na wydzielanie insuliny, ale na wrażliwość/oporność tkanek na insulinę [34].

Prowadzono również badania wśród pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM). Oznaczano stężenie preptyny u pacjentek z GDM, wykazując istotnie jego wyższe stężenia zarówno w surowicy krwi jak i krwi pępowinowej. Wynik był dodatnio skorelowany z wiekiem kobiet, stężeniem insuliny na czczo, glukozą we krwi w pierwszej godzinie po obciążeniu glukozą i stężeniem preptyny we krwi płodu [2]. Podobne badanie przeprowadzono, oznaczając stężenie adropiny ponownie w grupie pacjentek z GDM, u których stężenie adropiny w surowicy krwi i krwi pępowinowej było znacząco niższe w porównaniu do grupy kontrolnej [10]. Powyższe wyniki badań sugerują, że zarówno preptyna i adropina mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie cukrzycy ciążowej [2,6,10].

OTYŁOŚĆ

Dotychczasowe obserwacje wykazują, że stężenie preptyny jest związane z insulinoopornością, a insu-

linooporność jest powszechna w otyłości. W przeprowadzonych badaniach nie wykazano jednak istotnej korelacji między stężeniem preptyny a BMI. Rzeczywiście, uzyskiwano wyższe stężenia preptyny wraz ze wzrastającym BMI, jednak nie były istotne statystycznie [11,34]. Interesujący jest to, że wyższe stężenie preptyny było również w grupie pacjentów z niedowagą (BMI < 18,5 kg/m²) w porównaniu do pacjentów z prawidłowym BMI [29].

Badania na zwierzętach wykazały, że adropina jest hormonem potrzebnym do utrzymania metabolicznej homeostazy i prewencji otyłości wynikającej z insulinooporności. Na podstawie hipotezy przeprowadzono badanie, w którym wykazano, znacząco niższe stężenie adropiny u pacjentów z otyłością. Stężenie adropiny było ujemnie skorelowane nie tylko z BMI, ale i z wiekiem pacjentów, ciśnieniem tętniczym krwi, stężeniem trójglicerydów, cholesterolu LDL i glukozy. Pozytywną korelację wykazano między stężeniem adropiny a cholesterolem HDL i wolnymi kwasami tłuszczowymi. Po przeprowadzeniu operacji bariatrycznej (Roux-en-Y bypass), stężenie adropiny ulegało normalizacji, osiągając najwyższe stężenie 3 miesiące po przeprowadzonym zabiegu. Po tym czasie zaobserwowano również ponowny spadek stężenia adropiny mimo stopniowego ubytku masy ciała [9].

Wyniki najnowszych badań przeprowadzone u dzieci są sprzeczne. W jednym badaniu nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu adropiny między grupami badanych z otyłością i zespołem metabolicznym w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych dzieci [20], w innym badaniu wykazano istotnie mniejsze stężenie adropiny wśród otyłych dzieci [11].

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest częstym schorzeniem endokrynologicznym, charakteryzującym się brakiem owulacji i hiperandrogenizmem [7]. Częstość występowania zespołu metabolicznego wśród pacjentek z PCOS jest znacząco większa, szacuje się ją na 34-46% w zależności od stosowanych kryteriów rozpoznania [5]. Zaobserwowano również częstsze występowanie zaburzeń węglowodanowych: nieprawidłowej tolerancji glukozy (31-35%) i cukrzycy typu 2 (7,5-10,0%) w tej grupie pacjentek [14]. Wśród pacjentek z PCOS częściej obserwuje się zjawisko insulinooporności, co jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zarówno zespołu metabolicznego, jak i cukrzycy typu 2 [16].

Pierwsze badanie przeprowadził Celik, wykazując u pacjentek z PCOS znacząco wyższe stężenia preptyny w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie preptyny było pozytywnie skorelowane ze współczynnikiem insulinooporności HOMA, nasileniem hirsutyizmu (według skali Ferrimana-Gallweya), a także ze stężeniem insuliny na czczo; nie wykazano korelacji z BMI [16]. Badanie miało jednak ograniczenia: mała grupa pacjentów (25

kobiet z PCOS i 25 kobiet w grupie kontrolnej). Dokładniejszą analizę przeprowadził Bu i wsp., badane kobiety podzielono na cztery grupy [7]:

- pacjentki z PCOS bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej,
- pacjentki z PCOS i nieprawidłową tolerancją glukozy,
- pacjentki bez PCOS i bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej,
- pacjentki bez PCOS i z nieprawidłową tolerancją glukozy.

Wykazano, że stężenia preptyny były znacząco wyższe wśród pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy, która często współtowarzyszy zespołowi policystycznych jajników, zarówno w grupie badanej z PCOS jak i bez PCOS. Można więc wnioskować, że stężenie preptyny jest zależne od profilu glikemicznego, a nie od samego występowania zespołu policystycznych jajników [7].

W przeprowadzonym badaniu dotyczącym adropiny również wykazano różnice w stężeniu tego peptydu wśród kobiet z PCOS, u których stężenie adropiny było znacząco niższe w porównaniu do grupy kontrolnej i było negatywnie skorelowane ze stężeniem insuliny na czczo, współczynnikiem insulinooporności HOMA, stężeniem cholesterolu całkowitego, VLDL i trójglicerydów [35].

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Zespół metaboliczny i jego składowe są czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [19]. Krytyczne zdarzenia sercowo-naczyniowe, takie jak ostry zawał serca (AMI) pozostają główną przyczyną zachorowalności i umieralności na całym świecie. Dlatego też poszukuje się biomarkerów w celu szybkiej diagnostyki i stratyfikacji ryzyka [36]. Opierając się na badaniach na zwierzętach, na podstawie których wpływ adropiny na homeostazę metaboliczną organizmu wydaje się znaczący, wysunięto hipotezę, że ten peptyd może też brać udział w hamowaniu progresji miażdżycy [36]. Niedawne badania wykazały ekspresję adropiny w śródbłonku naczyń wieńcowych myszy i jej ochronny wpływ na komórki śródbłonka, którego dysfunkcja prowadzi do rozwoju miażdżycy naczyń [26]. Wykorzystując doniesienia przeprowadzono badanie wśród pacjentów z AMI i stabilną dławicą piersiową (SAP). Stężenia adropiny w surowicy krwi było znacząco niższe u pacjentów z AMI w porównaniu do chorych z SAP i grupy kontrolnej. Niższe wartości adropiny były niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia AMI u pacjentów z chorobą wieńcową. Stężenie adropiny było negatywnie skorelowane z wartościami BMI i stężeniem trójglicerydów, wśród pacjentów z AMI [36]. Wyniki sugerują możliwość wykorzystania adropiny jak nowego biomarkera do prognozowania zagrożenia AMI wśród pacjentów z chorobą wieńcową [4,36].

NIEALKOHOLOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest wynikiem gromadzenie się nadmiaru tłuszczu w wątrobie z innych powodów niż konsumpcja alkoholu. Podstawowymi czynnikami ryzyka sprzyjającymi rozwojowi NAFLD jest otyłość oraz insulinooporność [33]. Przeprowadzono badanie wśród otyłych nastolatków z NAFLD i bez NAFLD oznaczając stężenie adropiny. Stężenie peptydu było znacząco niższe wśród pacjentów z otyłością w porównaniu do grupy kontrolnej z prawidłową masą ciała. Stężenie adropiny wśród chorych z NAFLD było znacząco niższe w porównaniu do pacjentów z otyłością, ale bez NAFLD. Na podstawie przeprowadzonej analizy uważa się, że ocena stężeń adropiny w surowicy może być wiarygodnym wskaźnikiem stłuszczenia wątroby u otyłych nastolatków [33].

TKANKA KOSTNA

Za utrzymanie homeostazy tkanki kostnej jest odpowiedzialna właściwie zrównoważona przebudowa kości, a więc odpowiednia regulacja działania osteoblastów i osteoklastów. Przesunięcie równowagi powoduje wystąpienie chorób tkanki kostnej, w tym osteoporozy. Obecnie wiele uwagi poświęca się poszukiwaniu czynników bezpośrednio wpływających na działanie osteoblastów i osteoklastów oraz wiąże się z nimi duże nadzieje na stworzenie nowych rozwiązań terapii osteoporozy [38]. W przeprowadzonych badaniach *in vitro* wykazano, że preptyna działa stymulująco na osteoblasty – pobudza ich proliferację, różnicowanie i przeżycie. Jednak nie zaobserwowano jej wpływu na działanie osteoklastów. W badaniach *in vivo* na myszach wykazano zwiększenie powierzchni kostnej i obszarów jej mineralizacji po podaniu preptyny [13]. Wyniki potwierdzają badania przeprowadzone wśród pacjentów z osteoporozą. Niedobór preptyny zaobserwowano u pacjentów z osteopenią i osteoporozą [25]. Wykazano pozytywną korelację stężenia preptyny z wartością gęstości mineralnej kości, a także z innymi markerami tworzenia tkanki kostnej: frakcją kostną fosfatazy alkalicznej (B-ALP), N-końcowym peptydem prokolagenu typu I (PINP) oraz osteokalcyną. Nie zaobserwowano jednak korelacji z markerami resorpcji kości [25]. Jednak dostępne jest też badanie, w którym wykazano nieznaczący wpływ preptyny na różnicowanie osteoklastów i resorpcję kostną [27]. Działanie protekcyjne preptyny na

kości jest znacząco wyższe u pacjentów z hiperinsulinemią, wynikającą z insulinooporności, co potwierdza, że u pacjentów z otyłością ryzyko rozwoju osteoporozy jest istotnie niższe [32]. Przeprowadzono badanie, którego celem było porównanie stężenia preptyny i osteokalcyny wśród pacjentów z prawidłową masą ciała i otyłością. Osteokalcyna jest hormonem wydzielanym przez osteoblasty i swoistym markerem kościotworzenia. Wyniki badań wykazały znacząco wyższe stężenie preptyny wśród pacjentów otyłych i z nadwagą, przy czym stężenie osteokalcyny było znacząco niższe w tej grupie badanych. Podwyższone stężenie preptyny i obniżone stężenie osteokalcyny wraz z współistniejącą insulinoopornością są silnie związane z występowaniem otyłości i nadwagi [15].

Dotychczasowe badania wykazują, że preptyna działa anabolicznie na tkankę kostną, wpływa również na remodeling kostny stymulując proliferację osteoblastów i redukując ich apoptozę. Dalsze badania są konieczne, aby stwierdzić czy preptyna może być nowym lekiem stosowanym w terapii osteoporozy [13,21,27].

PODSUMOWANIE

Adropina i preptyna są nowo odkrytymi peptydami, które odgrywają rolę w utrzymaniu metabolicznej homeostazy organizmu i mogą zapobiegać rozwojowi zespołu metabolicznego oraz chorób wynikających z insulinooporności i hiperinsulinemii. Wpływ preptyny na gospodarkę węglowodanową i insulinooporność tkanek obwodowych ma swoje odzwierciedlenie w wyższych stężeniach tego peptydu u pacjentów z chorobami wynikającymi z insulinooporności, takimi jak cukrzyca typu 2, zespół policystycznych jajników i otyłość. Natomiast niedobór preptyny obserwuje się u pacjentów z osteopenią i osteoporozą. Adropina wpływa głównie na metabolizm kwasów tłuszczowych i jej optymalne stężenie w organizmie ma działanie protekcyjne. Niskie wartości stwierdza się u pacjentów z otyłością, chorobą wieńcową, niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby i zespołem policystycznych jajników.

Dostępna wiedza na temat preptyny i adropiny jest niestety ograniczona, a mechanizm ich działania nie jest dokładnie poznany. Dlatego też dalsze badania tych peptydów są konieczne, zwłaszcza w dużych i różnorodnych populacjach pacjentów, ponieważ niektóre wyniki są rozbieżne.

PIŚMIENICTWO

- [1] Altincik A., Sayin O.: Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2015; 28: 1095-1100
- [2] Aslan M., Celik O., Karsavuran N., Celik N., Dogan D.G., Botan E., Kafkasli A.: Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *J. Perinatol.*, 2011; 31: 350-355
- [3] Aydin S.: Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 2014; 56: 94-110
- [4] Aydin S., Kuloglu T., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Çakmak T.,

- Eren M.N.: Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides*, 2014; 58: 91-97

- [5] Barber T.M., McCarthy M.I., Franks S., Wass J.A.: Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Endokrynol. Pol.*, 2007; 58: 34-41

- [6] Baykus Y., Gurates B., Aydin S., Celik H., Kavak B., Aksoy A., Sahin I., Deniz R., Gungor S., Guzel S.P., Minareci Y.: Changes in serum obestatin, preptin and ghrelins in patients with gestational diabetes

mellitus. Clin. Biochem., 2012; 45: 198-202

[7] Bu Z., Kuok K., Meng J., Wang R., Xu B., Zhang H.: The relationship between polycystic ovary syndrome, glucose tolerance status and serum preptin level. Reprod. Biol. Endocrinol., 2012; 10: 10

[8] Buchanan C.M., Phillips A.R., Cooper G.J.: Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β -cells and enhances insulin secretion. Biochem. J., 2001; 360: 431-439

[9] Butler A.A., Tam C.S., Stanhope K.L., Wolfe B.M., Ali M.R., O'Keefe M., St-Onge M.P., Ravussin E., Havel P.J.: Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2012; 97: 3783-3791

[10] Celik E., Yilmaz E., Celik O., Ulas M., Turkuoglu I., Karaer A., Simsek Y., Minareci Y., Aydin S.: Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. J. Perinat. Med., 2013; 41: 375-380

[11] Celik O., Celik N., Hascalik S., Sahin I., Aydin S., Ozerol E.: An appraisal of serum preptin levels in PCOS. Fertil. Steril., 2011; 95: 314-316

[12] Cheng K.C., Li Y.X., Asakawa A., Ushikai M., Kato I., Sato Y., Cheng J.T., Inui A.: Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic β -cells. J. Endocrinol., 2012; 215: 43-49

[13] Cornish J., Callon K.E., Bava U., Watson M., Xu X., Lin J.M., Chan V.A., Grey A.B., Naot D., Buchanan C.M., Cooper G.J., Reid I.R.: Preptin, another peptide product of the pancreatic β -cell, is osteogenic *in vitro* and *in vivo*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2007; 292: E117-E122

[14] Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L., Cavaghan M.K., Imperial J.: Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care, 1999; 22: 141-146

[15] El-Eshmary M., Abdel Aal I.: Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. Appl. Physiol. Nutr. Metab., 2015; 40: 218-222

[16] Galluzzo A., Amato M.C., Giordano C.: Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2008; 18: 511-518

[17] Gao S., McMillan R.P., Zhu Q., Lopaschuk G.D., Hulver M.W., Butler A.A.: Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. Mol. Metab., 2015; 4: 310-324

[18] Kamińska A., Koczyńska E., Bieliński M., Borkowska A., Junik R.: Visfatin concentrations in obese patients in relation to the presence of newly diagnosed glucose metabolism disorders. Endokrynol. Pol., 2015; 66: 108-113

[19] Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G., Kannel W.B., Vasan R.S.: Obesity and the risk of heart failure. N. Engl. J. Med., 2002; 347: 305-313

[20] Kocaoglu C., Buyukinan M., Erdem S.S., Ozel A.: Are obesity and metabolic syndrome associated with plasma adropin levels in children? J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 2015; 28: 1293-1297

[21] Kowalczyk R., Yang S.H., Brimble M.A., Callon K.E., Watson M., Park Y.E., Cornish J.: Synthesis of truncated analogues of preptin-(1-16), and investigation of their ability to stimulate osteoblast proliferation. Bioorg. Med. Chem., 2014; 22: 3565-3572

[22] Krzyżanowska-Świniarska B., Zahorska-Markiewicz B., Ostrowska L., Bąk-Sosnowska M.: Zaburzenia odżywiania. Otyłość (prosta, pokarmowa). W: Endokrynologia Kliniczna, tom. 1, red.; A. Milewicz, 2012: 345-364

[23] Kumar K.G., Trevaskis J.L., Lam D.D., Sutton G.M., Koza R.A., Chouljenko V.N., Kousoulas K.G., Rogers P.M., Kesterson R.A., The-

arle M., Ferrante A.W. Jr., Mynatt R.L., Burris T.P., Dong J.Z., Halem H.A., Culler M.D., Heisler L.K., Stephens J.M., Butler A.A.: Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab., 2008; 8: 468-481

[24] Kumar K.G., Zhang J., Gao S., Rossi J., McGuinness O.P., Halem H.H., Culler M.D., Mynatt R.L., Butler A.A.: Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. Obesity, 2012; 20: 1394-1402

[25] Li N., Zheng Y.B., Han J., Liang W., Wang J.Y., Zhou J.R., Shen Y., Zhang J.: Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. BMC Musculoskelet. Disord., 2013; 14: 49

[26] Lovren F., Pan Y., Quan A., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta M., Al-Omran M., Teoh H., Verma S.: Adropin is a novel regulator of endothelial function. Circulation, 2010; 122 (Suppl. 11): S185-S192

[27] Naot D., Cornish J.: Cytokines and hormones that contribute to the positive association between fat and bone. Front. Endocrinol., 2014; 5: 70

[28] Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Orlik B., Handzlik G., Juszczyk Ł.: Nowe adipokiny - korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności? Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat., 2009; 5: 236-244

[29] Ozkan Y., Timurkan E.S., Aydin S., Sahin I., Timurkan M., Citil C., Kalayci M., Yilmaz M., Aksoy A., Catak Z.: Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. Int. J. Endocrinol., 2013; 2013: 236085

[30] Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J.: Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Postępy Hig. Med. Dośw., 2008; 62: 530-542

[31] Pukajło K., Łaczmanski Ł., Kolackov K., Kuliczowska-Płaksej J., Bolanowski M., Milewicz A., Daroszewski J.: Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution. Gynecol. Endocrinol., 2015; 31: 907-911

[32] Reid I.R.: Fat and bone. Arch. Biochem. Biophys., 2010; 503: 20-27

[33] Sayin O., Tokgöz Y., Arslan N.: Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 2014; 27: 479-484

[34] Yang G., Li L., Chen W., Liu H., Boden G., Li K.: Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. Ann. Med., 2009; 41: 52-56

[35] Yildirim B., Celik O., Aydin S.: Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 2014; 41: 310-312

[36] Yu H.Y., Zhao P., Wu M.C., Liu J., Yin W.: Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. Regul. Pept., 2014; 190-191: 46-49

[37] Zdrojewski T., Bandoz P., Szpakowski P., Konarski R., Maniowski A., Wołkiewicz E., Jakubowski Z., Łysiak-Szydłowska W., Bautembach S., Wyrzykowski B.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce: wyniki badania NATPOL PLUS. Kardiol. Pol., 2004; 61 (Suppl. 4): IV1-IV26

[38] Zuo C., Huang Y., Bajis R., Sahih M., Li Y.P., Dai K., Zhang X.: Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling. Osteoporos. Int., 2012; 23: 1653-1663

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.