

## Stężenie białka MIC-1 (Macrophage Inhibitory Cytokine-1) w surowicy krwi u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym

## MIC-1 (*Macrophage Inhibitory Cytokine-1*) serum level in girls with anorexia nervosa

<sup>1</sup>Katarzyna Ziara, <sup>2</sup>Anna Jarzumbek, <sup>3</sup>Elżbieta Świętochowska, <sup>4</sup>Piotr Gorczyca,  
<sup>1</sup>Joanna Oświęcimska, <sup>3</sup>Zofia Ostrowska, <sup>5</sup>Michał Kukła

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, <sup>2</sup>Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Zabrze, <sup>3</sup>Katedra Biologii Medycznej i Molekularnej w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, <sup>4</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, <sup>5</sup>Wydział Lekarski w Katowicach, SUM w Katowicach, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii w Katowicach

<sup>1</sup>Department of Paediatrics in Zabrze, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, <sup>2</sup>Public Clinical Hospital Nr 1 in Zabrze, <sup>3</sup>Department of Medical and Molecular Biology in Zabrze, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, <sup>4</sup>Department of Psychiatry in Tarnowskie Góry, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, <sup>5</sup>School of Medicine in Katowice, SUM in Katowice, Department of Gastroenterology and Hepatology in Katowice

### Słowa kluczowe

MIC-1, *anorexia nervosa*

### Key words

MIC-1, *anorexia nervosa*

### Streszczenie

**Wstęp.** W procesie regulacji apetytu zaangażowanych jest wiele cząsteczek immunologicznych, których nasiloną ekspresja bądź niedobór mogą wpływać na indukcję i przebieg *anorexia nervosa*. **Cel pracy.** 1. Ocena stężeń MIC-1 w surowicy krwi u dziewcząt z *anorexia nervosa* (AN), z otyłością prostą (OT) i zdrowych (ZD). 2. Ocena zależności pomiędzy MIC-1 we krwi a czasem trwania choroby, parametrami antropometrycznymi, glikemią, insuliną, hormonami tarczycy i kortyzolem we krwi u wszystkich badanych dziewcząt. **Materiał i metody.** U 87 dziewcząt (wiek: 11-17,9 lat), w tym 30 z postacią restrykcyjną AN, 27 z grupy OT i 30 ZD, dokonano pomiarów (wzrostu, m. ciała, BMI, BMI-SDS, wsk. Cole'a) i oznaczeń w surowicy: MIC-1 (Bio-Vendor LLC), glikemia, HOMA-IR, cholesterol, triglicerydy, CRP, TSH, ft4, kortyzol. **Wyniki.** Średnie stężenia MIC-1 w AN były istotnie wyższe niż u OT i ZD, a w grupie OT istotnie wyższe niż u ZD. W całej badanej grupie łącznie ujemnie korelowały z parametrami stanu odżywienia, stężeniem glukozy, insuliny, HOMA-IR, TSH, ft4, a dodatkowo ze stężeniem cholesterolu całkowitego,

### Abstract

**Background.** Many of an immunological molecules are involved in the process of the regulation of appetite. Overexpression of some of them may lead to induction and course of *anorexia nervosa*. **Aim of the study.** 1. Evaluation of serum concentrations MIC1 in group with *anorexia nervosa* (AN), girls with simple obesity (OB) and healthy girls (ZD). 2. Evaluation of the relationship between that proteins and duration of the illness, anthropometric and metabolic parameter in whole group. 3. Evaluation of the relationship between MIC1 and specific lipid, carbohydrate, hormonal markers in serum samples of whole examined group. **Materials and methods.** We examined with ELISA kits concentrations of MIC-1 in serum of 87 girls age: 11-17,9. 30 girls with restricting type AN, 30 healthy girls and 27 girls with obesity were enrolled in the study. Anthropometric measurements (weight, body mass, BMI, BMI-SDS, Cole index) and biochemical parameters (total and HDL, LDL cholesterol, triglycerides, Creactive protein, glucose, insulin, TSH, ft4 and cortisol) were measured in whole group. **Results.** MIC-1 serum concentration in AN patient

LDL i kortyzolu we krwi. **Wnioski.** Średnie stężenia MIC-1 są wyższe w grupie chorych z AN niż u OT i ZD. Wysokie stężenia MIC-1 u chorych z AN mogą mieć wpływ na indukowanie choroby poprzez hamowanie poboru pokarmu. Dziewczęta otyłe prezentują wyższe stężenia MIC-1 we krwi aniżeli zdrowe z prawidłową masą ciała. Działanie MIC-1 hamujące apetyt może być u nich zmniejszone z powodu insulinooporności.

Endokrynol. Ped. 2018.17.3.64.163-174.  
© Copyright by PTEIDD 2018

were significantly higher than in OB and ZD girls. In OB group MIC-1 serum concentration was also significantly higher than in ZD group and positively correlated with anthropometric measurements. In whole group serum concentration of both proteins negatively correlated with anthropometric measurements. In whole examined group serum concentration of MIC-1 negatively correlated with glucose, insulin, HOMA-IR, TSH, fT4, and positively correlated with total and LDL cholesterol and cortisol. **Conclusions.** Serum concentration of MIC-1 are significantly higher in the group of AN. Higher concentration of MIC-1 in AN may play role in beginning of the illness by inhibiting food intake. Obese girls have higher serum concentration of MIC-1 than healthy girls. Anorexygenic effect of MIC-1 may be decrease in obese group by insulin resistance.

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.3.64.163-174.  
© Copyright by PTEIDD 2018

## Wstęp

*Macrophage Inhibitory Cytokine-1* (MIC-1), cząsteczka białkowa o masie 25 kDa będąca dimerem połączonym mostkiem dwusiarczkowym to cytokina należąca do rodziny transformujących czynników wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Została odkryta niemal równocześnie w siedmiu światowych laboratoriach pod koniec lat 90. XX wieku. W zależności od metody, która posłużyła do jej identyfikacji, zyskała różne nazwy: łożyskowe białko morfogenetyczne kości (*placental bone morphogenetic protein, PLAB*), łożyskowy transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (*placental transforming growth factor  $\beta$* ), różnicujący czynnik wzrostu 15 (*growth differentiation factor 15, GDF-15*). Wykazano szczególnie związek MIC-1 z makrofagami oraz z gruczołami wydzielania zewnętrznego i zwrócono uwagę na jej działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne [1–3].

Głównym miejscem syntezy MIC-1 jest wątroba, ale w mniejszych ilościach powstaje w wielu tkankach. Udowodniono występowanie mRNA dla MIC-1 m.in. w gruczole krokowym, makrofagach, splotach naczyń włosowatych, jelicie cienkim, oskrzelach, oskrzelikach, płucach, nerkach, łożysku, tkance tłuszczowej, chrząstce. W stanach patologicznych, takich jak stan zapalny, uraz czy procesy nowotworowe jej wydzielanie znacznie wzrasta. Szerokie rozpowszechnienie MIC-1 wskazuje, że wpływa ona na pewne podstawowe

funkcje komórkowe, co jest cechą białek z rodziny TGF- $\beta$  [4,5].

Podkreśla się związek podwyższonego stężenia MIC-1 w surowicy u osób z chorobą nowotworową a rozwojem zespołu wyniszczenia nowotworowego. Na modelach mysich udowodniono, że MIC-1 to cytokina silnie związana z mechanizmami regulującymi apetyt. U myszy, którym wszczepiono komórki nowotworowe produkujące MIC-1, obserwowano stałą utratę masy ciała i rozwój kacheksji. Proces ten całkowicie odwracano po podaniu przeciwciała monoklonalnego przeciwko MIC-1 i ponownie wywoływano po podskórnym podaniu rekombinowanej cytokiny. Utrata masy ciała indukowana przez tę cząsteczkę była spowodowana zmniejszonym łaknieniem, przy czym wydatek energetyczny organizmu pozostawał niezmienny. Pomimo obniżonego poziomu glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych, triglicerydów, leptyny i IGF-1 w surowicy, wtórnego do zmniejszonego poboru pokarmu, myszy wykazujące ekspresję MIC-1 nadal ograniczały przyjmowanie pożywienia. Udowodniono, że na poziomie OUN działanie MIC-1 polega na aktywacji neuronów jądra łukowatego i przykomorowego w podwzgórzu, odpowiedzialnych za regulację apetytu. Dochodzi do obniżenia ekspresji głównego stymulatora łaknienia jakim jest neuropeptyd Y (NPY) i wzmożonej ekspresji antagonistycznej w stosunku do niego proopiomelanokortyny (POMC), czego ostatecznym efektem jest hipofagia [6,7].

Poza udokumentowaną licznymi badaniami zależnością pomiędzy wysokim stężeniem MIC-1 a wyniszczeniem w przebiegu chorób nowotworowych (rak prostaty, piersi, trzustki, jelita grubego) pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia o wysokich stężeniach tej cytokiny w nienowotworowych chorobach przewlekłych, takich jak: schyłkowa niewydolność nerek czy zaawansowana przewlekła niewydolność serca [8,9].

Wykazano także, że stężenie MIC-1 jest podwyższone nie tylko u pacjentów wyniszczonych, ale również u otyłych, nie wpływając jednak na utratę masy ciała. Chociaż przyczyna takiego stanu nie jest jasna, to wskazuje się na zależności pomiędzy stężeniem MIC-1 a insulinoopornością u otyłych. Inna hipoteza zakłada, że podobnie jak u chorych wyniszczonych wytwarzanie MIC-1 jest pobudzane przez podwyższone stężenie czynników prozapalnych w tkance tłuszczowej osób otyłych [10].

Jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa* = AN) to poważny, przewlekły zespół chorobowy o charakterze psychosomatycznym, którego istotą jest dążenie chorego do osiągnięcia szczupłej sylwetki ciała poprzez celowe ograniczanie ilości spożywanych pokarmów, poddawanie się forsownym ćwiczeniom fizycznym, prowokowanie wymiotów lub stosowanie innych sposobów odchudzania. Choroba ta prowadzi do znacznego zmniejszenia ogólnej tkanki tłuszczowej, wychudzenia a nawet skrajnego wyniszczenia – kacheksji.

Uważa się, że patogeneza AN jest wieloczynnikowa. Coraz częściej w patogenezie AN przypisuje się znaczenie takim cząsteczkom, jak cytokiny, czynniki wzrostu czy neuroprzekaźniki. Ich istotne znaczenie udowodniono już w kacheksji spowodowanej wyniszczeniem nowotworowym. Utrata masy ciała, która towarzyszy obu procesom, stała się wspólnym mianownikiem, w którym upatruje się podobieństw metabolicznych AN i chorób nowotworowych.

U pacjentów z jadłowstrętem psychicznym notowano nieprawidłowe stężenia w surowicy m.in. leptyny, adiponektyny, greliny, obestatyny, IGF-1, czynnika wzrostu fibroblastów-21, interleukiny-6, TNF- $\alpha$ , interferonu  $\gamma$ , interleukiny-1- $\alpha$ , interleukiny-1- $\beta$ , interleukiny-2 oraz innych cząsteczek. Ich rola polega na indukcji wzrostu, namnażaniu i aktywacji komórek hematopoetycznych i biorących udział w reakcjach odpornościowych. Mogą one wykazywać działanie pirogenne i wpływać na odpowiedź komórkową i humoralną układu immunologicznego. W pewnych sytuacjach działają prozapalnie wywołując np. efekt cytotok-

syczny, w innych dominuje ich komponenta przeciwna. Wykazują działanie wielokierunkowe, co sprawia, że są to cząsteczki, które można uznać za kluczowe w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. W przypadku procesów patologicznych mogą stanowić potencjalny punkt uchwytu dla działań terapeutycznych [4,5,11–13].

---

## Założenia i cel pracy

Niniejsza praca jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy białko MIC-1 może mieć znaczenie w patogenezie jadłowstrętu psychicznego.

Doniesienia naukowe na ten temat są skąpe, wyniki rozbieżne i odnoszą się wyłącznie do osób dorosłych. U chorych wyniszczonych z AN wykazywano, że stężenia MIC-1 w surowicy krwi są znacznie wyższe w porównaniu do osób zdrowych, a częściowa realimentacja nie powoduje powrotu stężeń MIC-1 do wartości prawidłowych [14]. Są jednak również prace wskazujące na to, że stężenia MIC-1 we krwi są podwyższone także u otyłych [15].

Celem pracy jest:

1. Ocena stężeń *Macrophage Inhibitory Cytokine-1* (MIC-1) w surowicy krwi u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym oraz u dziewcząt zdrowych z prawidłową masą ciała oraz otyłych.

2. Analiza zależności pomiędzy stężeniami tego białka we krwi a czasem trwania choroby u dziewcząt z *anorexia nervosa* i parametrami stanu odżywienia u wszystkich badanych dziewcząt.

3. Ocena zależności pomiędzy stężeniem MIC-1 we krwi a wybranymi parametrami gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz stężeniami we krwi hormonów tarczycy i kortyzolu u wszystkich badanych dziewcząt.

---

## Materiał i metody

Charakterystykę badanych dziewcząt przedstawiono w tabeli I.

Do badań zakwalifikowano 87 dziewcząt w wieku 11-17,9 lat (śr. wiek  $15,2 \pm 0,4$  lat). Grupę badaną (AN) stanowiło 30 dziewcząt z postacią restrykcyjną AN, u których rozpoznanie postawiono wg kryteriów DSM-5 [24]. Średni wzrost badanych dziewcząt wynosił  $164,2 \pm 2,6$  cm, średnia maksymalna masa ciała przed zachorowaniem  $58,9 \pm 4,3$  kg, a średni ubytek masy ciała od momentu zachorowania wynosił  $15,9 \pm 2,7$  kg. Średni czas

**Tabela I.** Charakterystyka badanych dziewcząt  
**Table I.** Clinical characteristics of examined groups

	AN	ZD	OT
	n = 30	n = 30	n = 27
	średnia ± 1,96 SEM (zakres)	średnia ± 1,96 SEM (zakres)	średnia ± 1,96 SEM (zakres)
wiek [lata]	15,64 ± 0,41 (13,1 - 17,3)	16,17 ± 0,54 (11,2 - 17,9)	13,73 ± 0,82 (11,0 - 17,0)
masa ciała [kg]	42,77 ± 2,19 <sup>a,c</sup> (29,2 - 54,8)	54,43 ± 3,01 (39 - 73,6)	90,15 ± 6,78 <sup>b</sup> (54,0 - 118,8)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	15,78 ± 0,64 <sup>a,c</sup> (11,2 - 18,1)	19,92 ± 0,8 (16 - 24)	34,47 ± 1,94 <sup>b</sup> (26,1 - 43,57)
BMI-SDS	-2,22 ± 0,32 <sup>a,c</sup> (-4,35 - -0,46)	-0,14 ± 0,45 (-2,72 - 1,94)	6,88 ± 1,0 <sup>b</sup> (3,24 - 12,87)
wskaźnik Cole'a [%]	78 ± 3 <sup>a,c</sup> (54 - 95)	98 ± 4 (78 - 116)	181 ± 10 <sup>b</sup> (127 - 253)
wzrost [cm]	164,22 ± 2,64 (151 - 182,3)	164,98 ± 2,33 (149,9 - 177)	161,21 ± 3,24 (135 - 173)
maks. masa ciała przed zachorowaniem [kg]	58,98 ± 4,35 (36,0 - 82,0)	–	–
czas trwania choroby [miesiące]	17,23 ± 6,65 (3 - 81)	–	–
ubytek masy ciała [kg]	15,92 ± 2,77 (5,3 - 33,7)	–	–

AN – grupa badanych z *anorexia nervosa*, ZD – grupa dziewcząt zdrowych, OT – grupa dziewcząt z otyłością prostą  
<sup>a</sup>p < 0,05 AN vs ZD; <sup>b</sup>p < 0,05 OT vs ZD; <sup>c</sup>p < 0,05 AN vs OT

trwania choroby od rozpoczęcia intensywnego odchudzania się do momentu przyjęcia do szpitala wynosił 17,2 ± 6,6 miesięcy. U wszystkich pacjentek stwierdzono pierwotny lub wtórny brak miesiączki. Średnia masa ciała w tej grupie wynosiła 42,7 ± 2,1 kg, średnia wartość BMI 15,7 ± 0,6 kg/m<sup>2</sup>, a wartość BMI wyrażona w odchyleniach standardowych od wartości średnich (*standard deviation score* = SDS) dla wieku i płci u dziewcząt obliczona na podstawie aktualnych danych dla populacji dziewcząt polskich [16] wynosiła średnio - 2,2 ± 0,3. Średni wskaźnik Cole'a w tej grupie, odzwierciedlający stopień odżywienia wynosił 78% ± 3% (tab. I).

Grupę kontrolną 30 dziewcząt zdrowych (ZD) w wieku 11,2-17,9 lat (śr. wiek 16,1 ± 0,5 lat) wyłoniono spośród ochotniczek będących uczen-

nicami szkół gimnazjalnych i licealnych. Średni wzrost dziewcząt w grupie ZD wynosił 164,9 ± 2,3 cm, średnia masa ciała 54,4 ± 3,0 kg, średnie BMI 19,9 ± 0,8 kg/m<sup>2</sup>, średni wskaźnik BMI-SDS wynosił - 0,1 ± 0,4, a wskaźnik Cole'a wynosił średnio 98% ± 4% (tab. I).

Drugą grupę kontrolną stanowiło 27 dziewcząt w wieku 11-17 lat (śr. wiek 13,7 ± 0,8 lat) z otyłością prostą (OT). Średni wzrost badanych w grupie OT wynosił 161,2 ± 3,2 cm, średnia masa ciała 90,1 ± 6,7 kg, średnie BMI wynosiło 34,4 ± 1,9 kg/m<sup>2</sup>, wskaźnik BMI-SDS wynosił średnio 6,6 ± 1,0, a średni wskaźnik Cole'a 181% ± 10% (tab. I).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Uchwała nr KNW/0022/KB1/76/14).



Krew do oznaczeń laboratoryjnych we wszystkich grupach pobierano w godzinach rannych (7:00-8:00) po co najmniej 12-godzinnej przerwie nocnej w spożywaniu pokarmów i płynów. Użytkowaną po odwirowaniu surowicę przechowywano w temperaturze minus 70°C do czasu wykonania oznaczeń laboratoryjnych. Stężenia MIC-1 w surowicy krwi oznaczano metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem testu firmy Bio-Vendor. Detekcja immunokompleksów była oparta na reakcji z poliklonalnym króliczym przeciwciałem przeciw ludzkiemu GDF-15 sprzężonym z peroksydazą chrzanową, a następnie roztworem TMB jako substratem (TMB Substrate, slow kinetic, Sigma, USA). Do wyznaczenia stężeń badanych próbek sporządzono krzywą kalibracyjną, używając standardów znajdujących się w zestawie. Odczyty absorbancji przeprowadzono z wykorzystaniem aparatu Uniwersal Microplate Spectrophotometr –  $\mu$ QUANT firmy BIO-TEK INC (Bio-Tek World Headquarters, California, USA), przy długości fali 450 nm, a opracowanie wyników – przy użyciu programu komputerowego KCJunior (Bio-Tek, USA). Czułość zestawu wynosiła 22 pg/ml, błąd wewnątrzseryjny 6,8%, a błąd zewnątrzseryjny 9,0%.

Oznaczenia biochemiczne stężeń cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów, białka C-reaktywnego (hsCRP), glukozy, insuliny, TSH, fT4 i kortyzolu w surowicy krwi wykonano z użyciem aparatu firmy Cobas.

U wszystkich badanych obliczono współczynnik insulinooporności HOMA-IR (*homeostasis assessment model-insulin resistance*).

## Analiza statystyczna

Bazę danych przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym Excel firmy Microsoft. Dla obliczeń statystycznych wykorzystano program MedCalc ver. 12.4. W obliczeniach statystycznych przyjęto poziom istotności  $\alpha = 0,05$ . Jako parametry statystyki opisowej wyznaczono: średnią arytmetyczną, medianę, wartość minimalną i maksymalną, dolny i górny kwartył, błąd standardowy (SE) i 95% przedział ufności wokół wartości średniej.

Dla wszystkich parametrów sprawdzono zgodność ich rozkładów z rozkładem normalnym. W ocenie zgodności posłużono się testem D'Agostino-Pearsona oraz histogramami zmiennych z naniesioną krzywą Gaussa oraz normalnymi wykresami prawdopodobieństwa. Wykonano jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA. Homog-

niczność wariancji sprawdzono testem Levene'a. W badanym materiale rozkłady zmiennych odbiegały od rozkładu normalnego, w związku z tym zastosowano testy nieparametryczne ANOVA Rang Kruskala-Wallisa, stosowano również testy dla porównań wielokrotnych.

Wyniki testów przedstawiono graficznie za pomocą wykresów rozrzutu z naniesioną medianą i 95% przedziałem ufności dla mediany w postaci słupka błędów. Zbadano występowanie związków korelacyjnych między badanymi cechami. Obliczono współczynniki korelacji Rang Spearmana.

## Wyniki

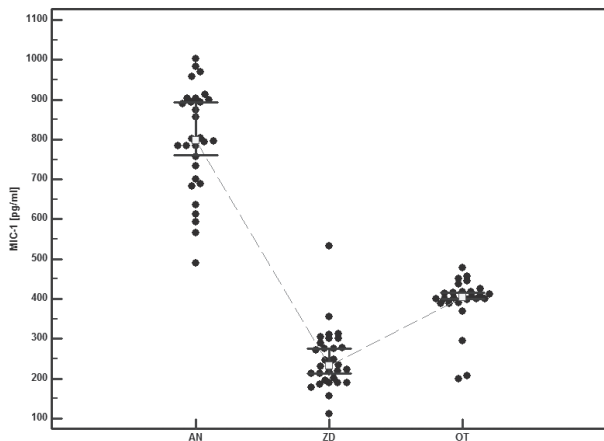
U dziewcząt z *anorexia nervosa* średnia masa ciała, BMI, BMI-SDS i wskaźnik Cole'a były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do dziewcząt zdrowych i otyłych ( $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących wzrostu (tab. I).

Średnie stężenie MIC-1 w surowicy u dziewcząt z AN ( $798,33 \pm 47,25$  pg/ml; zakres: 489,7-1002,4 pg/ml) było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie ZD ( $249,94 \pm 27,12$  pg/ml; zakres: 112,5-531,8 pg/ml;  $p < 0,05$ ) i OT ( $393,62 \pm 24,09$  pg/ml; zakres: 199,6-478,9 pg/ml;  $p < 0,05$ ). Średnie stężenie MIC-1 w grupie OT było z kolei istotnie statystycznie wyższe niż w grupie ZD ( $p < 0,05$ ) (ryc. 1).

Nie wykazano istotnych zależności pomiędzy długością trwania choroby u dziewcząt z AN a stężeniami we krwi badanego białka MIC-1.

Nie zaobserwowano także istotnych korelacji pomiędzy stężeniami MIC-1 w surowicy krwi a masą ciała, BMI, BMI-SDS i wskaźnikiem Cole'a w badanej grupie dziewcząt z AN ani w grupie ZD. W grupie dziewcząt otyłych wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniami we krwi MIC-1 a wszystkimi badanymi parametrami stanu odżywienia, tj.: masą ciała ( $r = 0,429$ ;  $p = 0,029$ ), BMI ( $r = 0,497$ ;  $p = 0,01$ ), BMI-SDS ( $r = 0,534$ ;  $p = 0,005$ ) i wskaźnikiem Cole'a ( $r = 0,398$ ;  $p = 0,044$ ).

Wykazano natomiast istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy stężeniem MIC-1 we krwi a masą ciała ( $r = -0,336$ ;  $p = 0,001$ ), BMI ( $r = -0,396$ ;  $p = 0,0001$ ), BMI-SDS ( $r = -0,374$ ;  $p = 0,0004$ ) i wskaźnikiem Cole'a ( $r = -0,387$ ;  $p = 0,0002$ ) u wszystkich badanych dziewcząt łącznie (AN, ZD i OT).



AN – grupa badanych z *anorexia nervosa*, ZD – grupa dziewcząt zdrowych OT – grupa dziewcząt z otyłością prostą  
 $p < 0,05$  AN vs ZD;  $p < 0,05$  AN vs OT;  $p < 0,05$  OT vs ZD

**Ryc. 1.** Stężenia MIC-1 w surowicy krwi badanych dziewcząt  
**Fig. 1.** MIC-1 serum levels in examined girls

Średnie stężenia badanych parametrów gospodarki węglowodanowej (glikemia, insulina, wskaźnik HOMA-IR) i gospodarki lipidowej w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli II.

Średnie stężenie glukozy w grupie AN ( $78,59 \pm 2,97$  mg/dl) było znamienne niższe ( $p < 0,05$ ) w porównaniu z grupą kontrolną dziewcząt zdrowych ( $88,74 \pm 2,8$  mg/dl) i otyłych ( $84,10 \pm 3,09$ ). Średnia glikemia w grupie OT była znamienne niższa ( $p < 0,05$ ) niż w grupie dziewcząt zdrowych (tab. II).

Średnie stężenie insuliny w surowicy krwi w grupie dziewcząt otyłych ( $27,08 \pm 5,62$  uU/ml) było znamienne wyższe ( $p < 0,05$ ) niż w pozostałych grupach badanych (odpowiednio AN:  $5,32 \pm 1,92$  uU/ml i ZD:  $11,28 \pm 2,28$  uU/ml) (tab. II).

Średnia wartość współczynnika HOMA-IR była również znamienne wyższa ( $p < 0,05$ ) w grupie z otyłością ( $4,49 \pm 0,64$ ) w porównaniu do pozostałych badanych grup. U pacjentek z jądłowstrętem psychicznym wartość tego współczynnika ( $0,82 \pm 0,25$ ) była z kolei istotnie statystycznie niższa ( $p < 0,05$ ) w porównaniu do grupy dziewcząt zdrowych ( $2,51 \pm 0,52$ ).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniami MIC-1 we krwi a parametrami gospodarki węglowodanowej w poszczególnych badanych grupach dziewcząt. Natomiast u wszystkich badanych dziewcząt łącznie stwierdzono istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy stężeniami MIC-1 we krwi a glikemią ( $r = -0,415$ ;  $p = 0,0001$ ), insulinemią

( $r = -0,338$ ;  $p = 0,001$ ) i HOMA-IR ( $r = -0,399$ ;  $p < 0,0002$ ).

Średnie stężenia cholesterolu całkowitego nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami.

Średnie stężenie cholesterolu LDL było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,05$ ) w grupie AN ( $2,76 \pm 0,37$  mmol/l) niż w grupie zdrowych ( $2,21 \pm 0,22$  mmol/l) i nie różniło się istotnie od grupy dziewcząt otyłych ( $2,82 \pm 0,27$  mmol/l). Średnie stężenie cholesterolu LDL w grupie OT było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie ZD.

Średnie stężenie cholesterolu HDL było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,05$ ) w grupie AN ( $1,73 \pm 0,16$  mmol/l) w porównaniu do grupy OT ( $1,05 \pm 0,12$  mmol/l) i nie różniło się istotnie od grupy ZD ( $1,54 \pm 0,15$  mmol/l). Średnie stężenie HDL w grupie OT było istotnie statystycznie niższe niż w pozostałych grupach.

Średnie stężenie triglicerydów w grupie z otyłością ( $1,29 \pm 0,18$  mmol/l) było znamienne wyższe ( $p < 0,05$ ) niż w pozostałych grupach (odpowiednio w AN:  $1,06 \pm 0,34$  mmol/l; ZD:  $0,9 \pm 0,18$  mmol/l). Średnie stężenia triglicerydów nie różniły się istotnie pomiędzy grupą z AN a grupą ZD.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniami MIC-1 we krwi a parametrami gospodarki lipidowej w grupie AN i ZD. W grupie OT zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami MIC-1 a stężeniami triglicerydów ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ). Natomiast w całej badanej grupie łącznie stężenia MIC-1 we krwi dodatkowo korelowały ze stężeniami cholesterolu całkowitego ( $r = 0,225$ ;  $p = 0,035$ ) i LDL ( $r = 0,224$ ;  $p = 0,0036$ ).

Średnie stężenia badanych hormonów tarczycy i kortyzolu w surowicy krwi w poszczególnych grupach przedstawia tabela III.

Stężenia TSH w badanych grupach dziewcząt nie różniły się istotnie statystycznie. Średnie stężenie fT4 w grupie AN ( $1,06 \pm 0,07$  ng/dl) było istotnie statystycznie niższe ( $p < 0,05$ ) niż w grupie ZD ( $1,21 \pm 0,06$  ng/dl) i nie różniło się istotnie od grupy dziewcząt otyłych ( $1,15 \pm 0,07$  ng/dl).

Średnie stężenie kortyzolu było znamienne wyższe ( $p < 0,05$ ) w grupie badanej AN ( $20,6 \pm 2,07$  ug/dl) niż w pozostałych badanych grupach (odpowiednio: ZD:  $15,09 \pm 2,22$  ug/ml; OT:  $13,88 \pm 1,48$  ug/dl).

W grupie pacjentek z AN zaobserwowano istotną statystycznie ujemną korelację między stężeniami we krwi MIC-1 a stężeniami TSH ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,006$ ). Podobną zależność zanotowano w grupie ZD ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,02$ ).

**Tabela II.** Średnie wartości stężeń parametrów biochemicznych w badanych grupach  
**Table II.** The mean values of biochemical parameters in examined groups

	AN	ZD	OT
	średnia ± 1,96 SEM (zakres)	średnia ± 1,96 SEM (zakres)	średnia ± 1,96 SEM (zakres)
<b>glukoza (mg/dl)</b> [Norma (N): 60-100mg/dL]	78,59 ± 2,97 <sup>a, c</sup> (66,7 - 104)	88,74 ± 2,8 (74 - 106,5)	84,10 ± 3,09 <sup>b</sup> (72 - 105)
<b>insulina (uU/ml)</b> [N: 2,6-24,9 uU/ml]	5,32 ± 1,92 (0,39 - 25,9)	11,28 ± 2,28 (3,04 - 33,46)	27,08 ± 5,62 <sup>d</sup> (4,84 - 66,1)
<b>HOMA-IR</b> [N: < 2]	0,82 ± 0,25 <sup>a, c</sup> (0,07 - 3,77)	2,51 ± 0,52 (0,599 - 7,421)	4,49 ± 0,64 <sup>b</sup> (0,954 - 8,389)
<b>cholesterol całkowity (mmol/l)</b> [N: 0-5,2 mmol/l]	4,96 ± 0,46 (2,43 - 7,78)	4,16 ± 0,32 (1,92 - 6,13)	4,45 ± 0,28 (2,91 - 5,68)
<b>LDL (mmol/l)</b> [N: < 2,59 mmol/l]	2,76 ± 0,37 <sup>a</sup> (0,77 - 5,3)	2,21 ± 0,22 (0,81 - 3,54)	2,82 ± 0,27 <sup>b</sup> (1,56 - 4,15)
<b>HDL (mmol/l)</b> [N: 1,15-1,68 mmol/l]	1,73 ± 0,16 <sup>c</sup> (0,9 - 2,86)	1,54 ± 0,15 (0,71 - 2,61)	1,05 ± 0,12 <sup>d</sup> (0,59 - 1,94)
<b>TG (mmol/l)</b> [N: 0,4-1,8 mmol/l]	1,06 ± 0,34 (0,35 - 5,85)	0,9 ± 0,18 (0,4 - 3,07)	1,29 ± 0,18 <sup>d</sup> (0,33 - 2,72)

AN – grupa badanych z *anorexia nervosa*, ZD – grupa dziewcząt zdrowych, OT – grupa dziewcząt z otyłością prostą  
<sup>a</sup>p < 0,05 AN vs ZD; <sup>b</sup>p < 0,05 OT vs ZD; <sup>c</sup>p < 0,05 AN vs OT; <sup>d</sup>p < 0,05 OT vs AN i ZD

**Tabela III.** Średnie stężenia TSH, fT4 i kortyzolu w surowicy krwi w badanych grupach  
**Table III.** The mean values of TSH, fT4 and cortisol serum levels in examined groups

	AN	ZD	OT
	średnia ± 1,96 SEM (zakres)	średnia ± 1,96 SEM (zakres)	średnia ± 1,96 SEM (zakres)
<b>TSH (uIU/ml)</b> [N: 0,27-4,2 uIU/mL]	2,08 ± 0,43 (0,96 - 5,5)	2,15 ± 0,31 (0,806 - 4,42)	2,28 ± 0,32 (1,11 - 4,18)
<b>fT4 (ng/dl)</b> [N: 0,93-1,7 ng/dL]	1,06 ± 0,07 <sup>a</sup> (0,728 - 1,5)	1,21 ± 0,06 (0,954 - 1,73)	1,15 ± 0,07 (0,964 - 1,63)
<b>kortyzol (ug/dl)</b> [N: 2,3-19,4 ug/dL]	20,6 ± 2,07 <sup>b</sup> (10,28 - 39,63)	15,09 ± 2,22 (3,81 - 28,99)	13,88 ± 1,48 (7,56 - 19,37)

AN – grupa badanych z *anorexia nervosa*, ZD – grupa dziewcząt zdrowych, OT – grupa dziewcząt z otyłością prostą  
<sup>a</sup>p < 0,05 AN vs ZD; <sup>b</sup>p < 0,05 AN vs ZD i OT

W całej badanej grupie pacjentek stężenia MIC-1 we krwi ujemnie korelowały z TSH ( $r = -0,226$ ;  $p = 0,04$ ) i fT4 ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,006$ ), a dodatkowo ze stężeniami kortyzolu ( $r = 0,343$ ;  $p = 0,002$ ).

Średnie stężenie hsCRP w surowicy krwi u chorych z AN ( $0,99 \pm 0,61$ ) było znamienne niższe niż u otyłych ( $2,57 \pm 1,34$  mg/l;  $p < 0,05$ ) i nie różniło się istotnie od grupy dziewcząt zdrowych ( $0,59 \pm 0,31$  mg/l). U żadnej dziewczynki z grup AN i ZD stężenie hsCRP nie było podwyższone. Natomiast w grupie OT u dwóch dziewcząt stężenie hsCRP przekraczało normę (N: 0-5 mg/l). Wykazano też, że średnie stężenie hsCRP u OT było istotnie statystycznie wyższe aniżeli u ZD ( $p < 0,05$ ). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniami MIC-1 we krwi a hsCRP w poszczególnych grupach pacjentek ani w całej badanej grupie dziewcząt łącznie.

## Omówienie

Doniesienia na temat zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego w *anorexia nervosa* są rozbieżne. Niektórzy badacze sugerują kluczowy udział tego układu w patogenezie schorzenia, inni z kolei wskazują jedynie na pewne nieprawidłowości [17,18,19]. Do badań u chorych z AN zachęcają prace prowadzone nad innymi zaburzeniami psychicznymi, takimi jak depresja czy schizofrenia, w których udowodniono znaczne różnice w składzie i stężeniach poszczególnych elementów układu immunologicznego, zwłaszcza cytokin prozapalnych w porównaniu do osób zdrowych [20–22].

Solmi i wsp. [23] w obszernej metaanalizie obejmującej 22 badania, przeanalizowali wyniki oznaczeń we krwi cytokin pro- i przeciwzapalnych u 512 kobiet z AN w porównaniu do 412 kobiet zdrowych. U chorych z AN badania wykazały istotnie wyższe stężenia TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, receptora drugiego dla TNF oraz niższe stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i receptora dla IL-6. Nie było różnic dotyczących TGF- $\beta$  i receptora pierwszego dla TNF. To wskazuje, iż w AN stężenia cytokin prozapalnych we krwi są wyższe niż u zdrowych. Nie wiadomo jednak, czy to zjawisko ma charakter pierwotny, co mogłoby wskazywać na znaczenie w patogenezie AN, czy raczej wtórny do zachorowania.

Nasze badania wskazują, że stężenia MIC-1 w surowicy krwi są istotnie statystycznie wyższe u pacjentek z *anorexia nervosa* aniżeli w grupie

dziewcząt zdrowych. Interesujące jest to, że wyższe stężenia MIC-1 we krwi wykazaliśmy również u otyłych w porównaniu do zdrowych.

Podobne obserwacje u chorych z jadłowstrętem psychicznym poczynili inni badacze [14,15].

Dostalova i wsp. [14] u 16 dorosłych pacjentek z AN (śr. wiek  $24,9 \pm 1,34$  lat; BMI  $15,7 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup>) i u 25 zdrowych kobiet (śr. wiek  $22,9 \pm 0,5$  lat; BMI  $21,8 \pm 0,38$  kg/m<sup>2</sup>) stwierdzili znamienne statystycznie wyższe stężenia MIC-1 we krwi w grupie AN zarówno przed ( $1872 \pm 200$  pg/ml), jak i po dwumiesięcznym okresie realimentacji i zwiększeniu BMI ( $1530 \pm 169$  pg/ml; BMI  $17,5 \pm 0,23$  kg/m<sup>2</sup>) w porównaniu do zdrowych ( $1051 \pm 83$  pg/ml). Częściowa realimentacja istotnie obniżyła stężenie MIC-1, jednak wciąż było ono wyższe w stosunku do grupy kontrolnej. W grupie z AN stężenie MIC-1 we krwi ujemnie korelowało z IGF-1, glikemią, stężeniem białka całkowitego i albumin w surowicy krwi, gęstością mineralną kości oraz dodatkowo z wiekiem i czasem trwania choroby. U kobiet z AN przed leczeniem i w grupie kontrolnej stężenie MIC-1 we krwi ujemnie korelowało z BMI.

Podobnie jak wymienieni wyżej autorzy, my także obserwowaliśmy ujemne korelacje pomiędzy stężeniami MIC-1 we krwi a BMI i stężeniem glukozy, ale nie wykazaliśmy zależności z długością czasu trwania choroby ani wiekiem dziewcząt z AN.

Interesującym aspektem przytoczonej wyżej pracy [14] jest ponowna ocena stężeń MIC-1 we krwi u tych samych pacjentek po częściowej realimentacji. Stężenia te uległy obniżeniu, jednak nadal były znamienne wyższe niż u osób zdrowych. Niektóre doniesienia tłumaczą ten fakt mechanizmami adaptacyjnymi ułatwiającymi lepszą regenerację organizmu poddanego długotrwałemu głodzeniu poprzez stopniową poprawę apetytu [7]. Sugeruje się także, że ocena stężenia MIC-1 podczas leczenia żywieniowego i jego stopniowe obniżanie się, mogłoby służyć jako marker skuteczności leczenia [14].

Karczewska-Kupczewska i wsp. [15] oceniali stężenia MIC-1 w surowicy krwi w grupie 20 dorosłych pacjentek z *anorexia nervosa* (wiek  $22,3 \pm 4,57$  lat; BMI  $15,68 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup>) w porównaniu do grupy 28 kobiet zdrowych (wiek  $25,31 \pm 4,85$  lat; BMI  $21,82 \pm 1,93$  kg/m<sup>2</sup>) i 28 pacjentek z nadwagą i otyłością (wiek  $25,5 \pm 5,55$  lat; BMI  $30,68 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>). Średnie stężenie MIC-1 we krwi na czczo u chorych z AN, podobnie jak w naszym badaniu oraz badaniu innych autorów [14] było istotnie



wyższe niż w pozostałych badanych grupach [15]. Nie było natomiast różnic istotnych statystycznie w pozostałych grupach. My z kolei wykazaliśmy istotnie statystycznie wyższe stężenia MIC-1 we krwi także u dziewcząt z otyłością w porównaniu do zdrowych. Wymienieni wyżej autorzy [15] w przeciwieństwie do nas, kwalifikowali do badań nie tylko kobiety otyłe, ale także z nadwagą.

Autorzy ci oceniali stężenie MIC-1 w surowicy krwi na czczo oraz po okresie dwugodzinnej indukowanej hiperinsulinemii (*hyperinsulinemic-euglycemic clamp*). Podobnie jak my, najniższe wartości współczynnika insulinooporności HOMA-IR zanotowali w grupie z AN, a najwyższe u otyłych. Stan hiperinsulinemii skutkowałam znamiennym wzrostem stężenia MIC-1 w każdej analizowanej grupie osobno oraz w całej badanej grupie łącznie. Wciąż jednak najwyższe stężenia notowano u pacjentek z *anorexia nervosa*. Wykazano ujemną korelację pomiędzy insulinoopornością, a stężeniami MIC-1 we krwi w grupie składającej się z kobiet zdrowych i otyłych. My wykazaliśmy także ujemną korelację pomiędzy HOMA-IR a stężeniem MIC-1 we krwi, ale tylko w całej badanej grupie dziewcząt (AN, ZD i OT), gdy rozrzut masy ciała jest największy. Analizując całą grupę badanych łącznie, stwierdziliśmy ponadto istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniami MIC-1 we krwi a masą ciała, BMI, BMI-SDS i wskaźnikiem Cole'a.

Podobne zależności pomiędzy stężeniami MIC-1 we krwi a insulinoopornością przedstawiła Dostalova i wsp. w innym badaniu [10]. Autorzy ci ocenili stężenia MIC-1 we krwi oraz ekspresję mRNA tej cytokiny w tkance tłuszczowej podskórnej i trzewnej (SAT i VAT) u 17 otyłych kobiet (wiek:  $45,9 \pm 3,2$  lata, BMI  $50,4 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup>, HOMA-IR  $3,0 \pm 0,4$ ), 14 otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 (wiek:  $56,1 \pm 2,3$  lata, BMI  $50,9 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>, HOMA-IR  $8,3 \pm 1,9$ ) oraz 23 zdrowych kobiet z prawidłową masą ciała (wiek:  $45,1 \pm 2,3$  lata, BMI  $23,3 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>, HOMA-IR  $1,4 \pm 0,2$ ). Ocenili także wpływ 2-tygodniowej ubogokalorycznej diety na stężenia MIC-1. Znamiennie wyższe stężenia MIC-1 wykazali w grupie otyłych w porównaniu do zdrowych. Natomiast kobiety otyłe z cukrzycą miały wyższe wartości stężeń MIC-1 w porównaniu do kobiet otyłych bez cukrzycy.

Stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MIC-1 we krwi a surowiczymi stężeniami triglicerydów, glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA1C). W naszym badaniu w grupie z otyłością wykazaliśmy także dodatnią korelację pomiędzy

stężeniem we krwi MIC-1 a stężeniem triglicerydów. Podobną zależność notowali także inni badacze [24], sugerując parakryny mechanizm działania MIC-1 na komórki tkanki tłuszczowej.

Dostalova i wsp. [10] wykazali znaczącą przewagę ekspresji MIC-1 mRNA w tkance podskórnej nad tkanką trzewną. Co interesujące, zastosowanie dwutygodniowej niskokalorycznej diety (550 kcal/dobę) istotnie obniżyło surowicze stężenie MIC-1 u pacjentek otyłych, jednak w grupie z cukrzycą typu drugiego nie obserwowano takich zależności. Wynik ten koresponduje z poglądem o obniżonej metabolicznej elastyczności pacjentów z cukrzycą [25].

Pojawia się pytanie, dlaczego zarówno pacjenci wyniszczeni, jak i pacjenci z otyłością mają podwyższone stężenia MIC-1 we krwi, które u tych drugich nie wpływają na redukcję masy ciała. Aktualnie dominuje pogląd na temat stymulującej roli stresu oksydacyjnego na produkcję MIC-1 w adipocytach. Przemawia za tym fakt wzmożonej produkcji tej cytokiny przez ludzkie komórki tkanki tłuszczowej poddane działaniu nadtlenu wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [24]. Są dowody na to, że w podskórnej tkance tłuszczowej pacjentów wyniszczonych z powodu AN, ale także u osób otyłych istnieje wzmożona ekspresja mRNA dla wielu cytokin prozapalnych [26,27].

Wiadomo, że w procesie regulacji apetytu bierze udział oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. U chorych z *anorexia nervosa* stwierdza się wyższe stężenia kortyzolu we krwi w porównaniu do zdrowych, co potwierdziliśmy w obecnym, jak i poprzednim badaniu [28]. Podwyższone stężenie kortykoliberyny (CRH) w płynie mózgowo-rdzeniowym, które zmniejsza łaknienie poprzez stymulację produkcji proopiomelanokortyny, u chorych z AN normalizuje się dopiero po odzyskaniu prawidłowej masy ciała [29]. Wydaje się, że analogiczne działanie w obrębie podwzgórza może wywoływać MIC-1. Poza wzmożoną produkcją POMC prowadzi do obniżonej ekspresji neuropeptydu Y, jednego z głównych czynników oreksygennych, pobudzających apetyt [6]. Brakuje jeszcze dowodów na to, czy istnieje zależność pomiędzy CRH i MIC-1. W całej badanej przez nas grupie dziewcząt, w której rozrzut wartości masy ciała był duży, zaobserwowaliśmy dodatnią korelację pomiędzy stężeniami MIC-1 a stężeniem kortyzolu we krwi. Dodatkowo zastanawiający jest fakt, iż przeciwnie do prostego niedożywienia, które prowadzi do depresji układu immunologicznego i w konsekwencji do obniżonych stężeń cytokin, pacjentki z *anore-*

*xia nervosa*, często skrajnie niedożywione i wyniszczone nie prezentują takiego zjawiska.

Brambilla i wsp. [13] próbowali tłumaczyć stan prawidłowych stężeń cytokin u pacjentek z *anorexia nervosa* stymulującym wpływem na układ odpornościowy hormonów, których sekrecja w jądlówstręciu psychicznym jest wzmożona, tj. CRH, hormonu wzrostu i  $\beta$ -endorfiny [30]. Brakuje jednoznacznych danych, czy zjawisko to stanowi swego rodzaju mechanizm kompensacyjny przeciwko hamującemu wpływowi na układ immunologiczny samego niedożywienia i nadmiernej aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.

Innym wytłumaczeniem może być stymulujący wpływ wysiłku fizycznego, który kobiety z AN często stosują w celu uzyskania szczupłej sylwetki. Badane przez nas dziewczęta również przyznawały się do wykonywania intensywnego treningu fizycznego.

Znanych jest jedynie kilka badań podejmujących temat roli MIC-1 w jądlówstręciu psychicznym. Żadne z nich do tej pory nie obejmowało populacji pediatrycznej. Biorąc pod uwagę fakt, że białko MIC-1 jest silnie związane z regulacją poboru pokarmu, która jest zaburzona w *anorexia nervosa*, wydaje się, że dalsze badania nad tym zagadnieniem mogą przynieść informacje otwierające nowe możliwości terapeutyczne.

Potrzebne są dalsze badania, które mogłyby potwierdzić lub wykluczyć stymulujący wpływ CRH na produkcję MIC-1. Mechanizm ten mógłby tłumaczyć nasilenie utraty masy ciała poprzez wpływ na ograniczanie poboru pokarmów.

Najwięcej prac dotyczących wpływu MIC-1 na regulację apetytu dotyczy zwierząt doświadczalnych oraz chorych z wyniszczeniem nowotworowym. W wielu zaawansowanych stadiach nowotworów u ludzi stężenie MIC-1 we krwi wzrasta kilkadziesiąt do kilkuset razy powyżej poziomu obserwowanego u osób zdrowych [31–33]. Inne badania wykazały także podwyższone stężenia MIC-1 we krwi w przewlekłej chorobie nerek [7,8] i przewlekłej niewydolności serca [9].

Wang-Wei Tsai i wsp. [34] prowadzili badania u myszy z inaktywowanym genem MIC-1 (MIC-1<sup>-/-</sup>) i typem dzikim (MIC1<sup>+/+</sup>) w wieku od 4 tygodnia do 12 miesięcy. Myszy MIC-1<sup>-/-</sup> osiągały wyższą masę ciała niż myszy MIC1<sup>+/+</sup> w związku z większym poborem pokarmu. Samice MIC-1<sup>-/-</sup> wykazywały większą redukcję wydatku energetycznego i aktywności fizycznej niż samce, co było spowodowane dodatkowo zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała. Po podaniu myszom MIC-1<sup>-/-</sup> rekombino-

wanej ludzkiej MIC-1 doprowadzano do redukcji masy ciała poprzez zmniejszony pobór pokarmu. Według tych badaczy MIC-1 odgrywa rolę nie tylko w warunkach patologicznych, ale jest też zaangażowany w fizjologiczną regulację apetytu.

Badania prowadzone w populacji pacjentów z chorobą nowotworową stanowią drugą płaszczyznę wiedzy na temat działania MIC-1. Wykazano związek tej cytokiny z proliferacją, migracją, apoptozą i angiogenezą wielu typów guzów litych. Okazuje się, że ta cytokina nie tylko bierze udział w rozwoju wyniszczenia nowotworowego, ale może również stanowić czuły marker wczesnych stadiów niektórych nowotworów.

Cechą charakterystyczną kacheksji nowotworowej, podobnie jak w AN, jest jądlówstręt. Kacheksja nowotworowa jest związana z postępującą utratą tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. U pacjentów, u których obserwuje się to zjawisko, rokowanie co do długości życia jest niekorzystne.

Na rozwój kacheksji nowotworowej wpływają liczne czynniki immunologiczne wydzielane zarówno przez tkanki guza, jak również przez komórki gospodarza. Na podstawie obserwacji pacjentów z chorobą nowotworową i zespołem anoreksja-kacheksja poszukuje się immunologicznych i metabolicznych podobieństw do jądlówstrętu psychicznego. W zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej pacjenci znacznie ograniczają podaż pokarmów. Jądlówstręt ten może być wywołany przewagą sygnałów hamujących apetyt w podwzgórzu (proopiomelanokortyna, cytokiny prozapalne: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  czy MIC-1). Podobna przewaga wymienionych cytokin i neuromodulatorów w tej części mózgu występuje w *anorexia nervosa*. Z kacheksją nowotworową wiążą się też zmiany metaboliczne polegające na wzroście wydatkowanej energii w spoczynku oraz zaburzenia przemian węglowodanów, białek i lipidów.

Dowiedziano, że ekspresja MIC-1 znacząco wzrasta w komórkach nowotworowych oraz w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym równoległe do progresji guzów w przypadku takich nowotworów, jak: wewnątrzczaszkowe guzy mózgu, czerniak złośliwy czy rak płuc, żołądka, jelit, trzustki, prostaty, piersi i szyjki macicy. Istnieją doniesienia, że MIC-1 może odgrywać plejotropową rolę w rozwoju choroby, wpływając zarówno hamująco na wzrost komórek nowotworowych poprzez indukowanie apoptozy we wczesnych stadiach niektórych nowotworów lub też wpływać pobudzająco na proliferację, migrację, inwazję oraz tworzenie

przerzutów do odległych narządów, w zależności od typu nowotworu i stopnia jego zaawansowania.

Jadłowstręt w chorobie nowotworowej jest także związany z wysokim stężeniem MIC-1. Sugeruje się, że jest on wynikiem bezpośredniego wpływu MIC-1 na receptor drugi TGF- $\beta$  w podwzgórzu, co skutkuje pobudzeniem szlaku kinaz regulowanych zewnątrzkomórkowo: pierwszej i drugiej (*extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2*; ERK 1/2). Efektem tego działania jest wzrost stężenia anoreksygennej proopiomelanokortyny i zahamowanie syntezy neuropeptydu Y.

Badania dowodzą, że podanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko MIC-1 zwierzętom doświadczalnym z wyidukowanym zespołem anoreksja-kacheksja skutkuje poprawą apetytu oraz przyrostem masy ciała. Z tym działaniem wiąże się nadzieje na skuteczne zapobieganie i leczenie nadmiernej utraty masy ciała u pacjentów z chorobą nowotworową, a tym samym na poprawę przeżycia w tej grupie chorych [7].

Wang i wsp. [35] przeprowadzili badania w dużej grupie pacjentów z gruczolakorakiem przewodu trzustkowego (*pancreatic ductal adenocarcinoma*, PDAC). Zbadano zarówno ekspresję tkankową MIC-1, jak i stężenie surowicze tej cytokiny. Porównano czułość i skuteczność MIC-1 z antygenem nowotworowym CA 19.9 (*carbohydrate antigen 19.9, cancer antigen 19.9*), który jest szeroko stosowany w wykrywaniu i monitorowaniu pacjentów z PDAC, choć jego surowicze stężenie we wczesnych stadiach nowotworu jest podwyższone zaledwie o 50%. Badacze wykazali, że zarówno ekspresja tkankowa MIC-1, jak i stężenie w surowicy było znacznie podwyższone u pacjentów z PDAC, natomiast czułość MIC-1 jako potencjalnego markera nowotworowego okazała się wyższa niż CA 19.9 (65,8% vs 53,3%) przy porównywalnej specyficzności. Co więcej, stężenie surowicze MIC-1 było podwyższone u 238 z 377 (63,1%) chorych z PDAC, u których CA 19.9 był ujemny. Ponadto MIC-1 ma większą czułość w porównaniu do CA 19.9 w różnicowaniu wczesnego stadium raka trzustki (62,5% vs 25,0%). Udowodniono także, że stężenie MIC-1 ulega znacznemu obniżeniu po resekcji raka trzustki oraz wzrasta w nawrocie

choroby. Podsumowując, MIC-1 może być bardzo dobrym markerem nowotworowym, szczególnie w przypadkach wczesnego stadium raka trzustki oraz może służyć jako dobry potencjalny wskaźnik wznowy u pacjentów operowanych.

Powyższe dane zwracają uwagę na znaczenie MIC-1 zarówno w diagnostyce jadłowstrętu występującego w zaawansowanych stadiach chorób przewlekłych, w tym chorób nowotworowych, ale być może także w jadłowstręcie psychicznym oraz na możliwość wykorzystania oznaczenia tej cytokiny w wykrywaniu i monitorowaniu przebiegu niektórych schorzeń.

Wysokie stężenie MIC-1 we krwi u pacjentek z *anorexia nervosa* może wpływać na obserwowane u nich obniżone łaknienie. Pozostaje niejasne, czy zjawisko to ma charakter pierwotny, biorąc udział w indukcji wyniszczenia, czy raczej wtórny do utraty masy ciała spowodowanej ograniczeniem podaży pokarmów.

---

## Wnioski

1. Dziewczęta z jadłowstrętem psychicznym wyróżnia od dziewcząt zdrowych i otyłych znamienne wyższe stężenie MIC-1 we krwi. Wysokie stężenie MIC-1 we krwi u chorych z jadłowstrętem psychicznym może wskazywać na jego udział w patogenezie *anorexia nervosa*, wywierając hamujący wpływ na łaknienie.

2. Wartości stężeń MIC-1 we krwi u dziewcząt z *anorexia nervosa* nie zależą od czasu trwania choroby, natomiast korelują ujemnie z parametrami stanu odżywienia (masą ciała, BMI i wskaźnikiem Cole'a).

3. Stężenia MIC-1 we krwi korelują dodatnio ze stężeniem kortyzolu, a ujemnie ze stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR w całej badanej grupie łącznie.

4. Dziewczęta otyłe prezentują znamienne wyższe stężenia MIC-1 we krwi aniżeli dziewczęta z prawidłową masą ciała. Działanie MIC-1 hamujące apetyt może być u nich zmniejszone z powodu insulinooporności.

1. Hromas R., Hufford M., Sutton J. et al.: PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein. *Bioch. Biophys. Acta.*, 1997:1354, 40-44.
2. Lawton L.N., Bonaldo M.F., Jelenc P.C. et al.: Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene.*, 1997:203, 17-26.
3. Unsicker K., Spittau B., Kriegstein K.: The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine & growth factor reviews*, 2013:24, 373-384.
4. Kowalska I., Karczewska-Kupczewska M., Strączkowski M.: Adipocytokines, gut hormones and growth factors in anorexia nervosa. *Clin. Chim. Acta.*, 2011:412, 1702-1711.
5. Ziara K., Świder M., Mazur B. et al.: Ocena surowiczych stężeń wybranych cytokin (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2) u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym i otyłością prostą. *Endokrynol. Ped.*, 2013:12, 17-30.
6. Tsai Vicky W.W., Husaini Y., Manandhar R. et al.: Anorexia/cachexia of chronic diseases: a role for the TGF-beta family cytokine MIC-1/GDF15. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2012:3, 239-243.
7. Johnen H., Lin S., Kuffner T. et al.: Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat. Med.*, 2007:13, 1333-1340.
8. Breit S.N., Carrero J.J., Tsai V.W. et al.: Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012:27, 70-75.
9. Kempf T., von Haehling S., Peter T. et al.: Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007:50, 1054-1060.
10. Dostálová I., Roubíček T., Bártlová M. et al.: Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009:161(3), 397-404.
11. Van Elburg A.A., Kas M.J.H., Hillebrand J.J.G. et al.: The impact of hyperactivity and leptin on recovery from anorexia nervosa. *J. Neural. Trans.*, 2007:114, 1233-1237.
12. Delporte M.L., Brichard S.M., Hermans M.P. et al.: Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin. Endocrinol.*, 2003:58, 22-29.
13. Brambilla F., Bellodi L., Brunetta M. et al.: Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in anorexia and bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinol.*, 1998:23, 439-447.
14. Dostálová I., Kaválková P., Papežová H. et al.: Association of macrophage inhibitory cytokine-1 with nutritional status, body composition and bone mineral density in patients with anorexia nervosa: the influence of partial re-alimentation. *Nutrition & metabolism*, 2010:7, 1-10.
15. Karczewska-Kupczewska M., Kowalska I., Nikolajuk A. et al.: Hyperinsulinemia acutely increases serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentration in anorexia nervosa and obesity. *Clin. Endocrinol.*, 2012:76(1), 46-50.
16. Palczewska I., Niedźwiecka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med. Wieku Rozw.*, 2002:2 (Supl I do nr 2).
17. Holden R.J., Pakula I.S.: The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of anorexia and bulimia nervosa, cancer cachexia and obesity. *Med. Hypoth.*, 1996:47, 423-438.
18. Schattner A., Tepper R., Steinbock M. et al.: TNF, Interferon- $\gamma$  and cell-mediated cytotoxicity in anorexia nervosa: effect of refeeding. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1990:32, 183-184.
19. Bessler H., Karp L., Notti I. et al.: Cytokine production in anorexia nervosa. *Clin. Neuropharmacol.*, 1993:16, 237-243.
20. Miller G.E., Rohleder N., Stetler C. et al.: Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosom. Med.*, 2005:67, 679-687.
21. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al.: A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry*, 2010:67, 446-457.
22. Reale M., Patruno A., De Lutiis M.A. et al.: Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC. Neurosci.* 2011:12, 13-2.
23. Solmi M., Veronese N., Favaro A. et al.: Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinol.*, 2015:51, 237-252.
24. Ding Q., Mracek T., Gonzalez-Muniesa P. et al.: Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinol.*, 2009:150, 1688-1696.
25. Galgani J.E., Moro C., Ravussin E.: Metabolic flexibility and insulin resistance. *American Journal of Physiology. Endocrinol. Metab.*, 2008:295, 1009-1017.
26. Dolezalova R., Lacinova Z., Dolinkova M. et al.: Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin. Endocrinol.*, 2007:67, 674-678.
27. Dolinkova M., Dostalova I., Lacinova Z. et al.: The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008:291, 63-70.
28. Ziara K., Oświęcimska J., Kawa A. et al.: Ocena częstości występowania zaburzeń hormonalnych u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym. *Endokrynol. Ped.*, 2006:5, 3, 9-16.
29. Kaye W. H.: Neuropeptide abnormalities in anorexia nervosa. *Psych. Res.*, 1996: 62(1), 65-74.
30. Brambilla F., Ferrari E., Petraglia F. et al.: Peripheral opioid secretory pattern in anorexia nervosa. *Psych. Res.*, 1991:39, 115-127.
31. Brown D.A., Stephan C., Ward R.L. et al.: Measurement of serum levels of macrophage inhibitory cytokine 1 combined with prostate-specific antigen improves prostate cancer diagnosis. *Clin. Cancer. Res.*, 2006:12, 89-96.
32. Brown D.A., Ward R.L., Buckhaults P. et al.: MIC-1 serum level and genotype: associations with progress and prognosis of colorectal carcinoma. *Clin. Cancer. Res.*, 2003:9, 2642-2650.
33. Koopmann J., Buckhaults P., Brown D.A. et al.: Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clin. Cancer. Res.*, 2004:10, 2386-2392.
34. Tsai V.W.W., Macia L., Johnen H. et al.: TGF-b superfamily cytokine MIC1/GDF15 is a physiological appetite and body weight regulator. *PLoS one.*, 2013:8(2), e55174.
35. Wang X., Li Y., Tian H. et al.: Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC1/GDF15) as a novel diagnostic serum biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC. Cancer.*, 2014:14, 578.