

## Možnost predikce závažnosti akutní pankreatitidy stanovením adipokinů (adiponektinu, FGF-21 a A-FABP) při přijetí

Malina P.<sup>1</sup>, Novotný D.<sup>2</sup>, Krumpholcová P.<sup>3</sup>, Tozzi I.<sup>3</sup>, Procházka V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické biochemie Nemocnice Písek, a.s.

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>Il. interní gastroenterologická a hepatologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

### SOUHRN

*Cíl studie:* Akutní pankreatitida (AP) je závažné onemocnění s relativně vysokou mortalitou u těžké formy. Léčba lehké formy (lehká AP) se liší od léčby těžkého průběhu (těžká AP), a proto je jejich časné rozlišení velmi žádoucí. K tomuto slouží různé skórovací systémy a laboratorní markery. Vzhledem k tomu, že obezita je rizikovým faktorem pro rozvoj akutní pankreatitidy a zároveň predikuje závažnější průběh, upírá se v tomto směru pozornost na adipokiny, jakožto působky pocházející z tukové tkáně. Cílem studie bylo zjistit, zda vstupní hodnoty vybraných markerů – adiponektinu (ADP), fibroblastového růstového faktoru (Fibroblast growth factor 21 - FGF-21), adipocytárního vazebného proteinu pro mastné kyseliny (Adipocyte-fatty acid binding protein - A-FABP) – korelují se závažností akutní pankreatitidy stanovenou CT vyšetřením.

*Typ studie:* Prospektivní observační.

*Název a sídlo pracoviště:* Oddělení klinické biochemie Nemocnice Písek, a.s.; Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Olomouc

*Materiál a metody:* Celkem bylo do studie zahrnuto 54 pacientů s akutní pankreatitidou, CT vyšetření bylo dostupné u 47 z nich. Dle výpočetní tomografie (CT) byli pacienti skórováni pomocí Balthazarova skóre, skóre nekrózy a CT indexu závažnosti (CT severity index - CTSI). U všech pacientů byl v den přijetí odebrán vzorek žilní krve (srážlivá krev), ze kterého byly stanoveny následující markery: FGF-21, ADP, A-FABP. Byla provedena korelace hodnot adipokinů s CTSI skóre, pacienti byli rozděleni na 2 skupiny – lehká AP (CTSI skóre 0-5 b.) a těžká AP (CTSI skóre 6-10 b.) a bylo provedeno statistické porovnání obou skupin pomocí Kruskal-Wallisova testu (software MedCalc, Ostend, Belgie).

*Výsledky:* Hodnoty adiponektinu při přijetí byly ve skupině pacientů s lehkou AP 6,4 (5,23-9,28) mg/l; medián (mezikvartilové rozpětí), s těžkou AP 8,45 (7,10-9,20) mg/l. Hodnoty A-FABP činily ve skupině s lehkou AP 28,0 (17,6-40,2) µg/l, ve skupině s těžkou AP 28,7 (17,6-40,2) µg/l. Hodnoty FGF-21 byly ve skupině s lehkou AP 666 (213-2379) ng/l, ve skupině s těžkou AP 522 (308-868) ng/l. U žádného z uvedených adipokinů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou lehké akutní pankreatitidy a těžké akutní pankreatitidy (pro adiponektin  $p=0,215$ , pro A-FABP  $p=0,794$ , pro FGF-21  $p=0,458$ ). Při rozdělení pacientů do 3 kategorií podle hodnoty CTSI skóre – kategorie A s 0 – 2 body CTSI (velmi lehká pankreatitida), kategorie B s 3 – 5 body CTSI (lehká pankreatitida), kategorie C s 6 – 10 body CTSI (těžká pankreatitida), nebyl nalezen statisticky významný rozdíl u adiponektinu ( $p=0,076$ ), u A-FABP ( $p=0,842$ ). U FGF-21 byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi kategoriemi A vs. B a mezi B vs. C ( $p=0,014$ ).

*Závěr:* Vstupní hodnota žádného z uvedených adipokinů nekorelovala s následnou závažností akutní pankreatitidy stanovenou CT vyšetřením dle CTSI indexu. Rozdíly vstupních hodnot adiponektinu, FGF-21 a A-FABP u skupiny pacientů s lehkou AP oproti pacientům s těžkou AP nebyly statisticky významné. Z toho plyne, že hodnoty adiponektinu, FGF-21 a A-FABP při přijetí u pacientů s akutní pankreatitidou zřejmě nelze využít pro odhad závažnosti průběhu akutní pankreatitidy. Nicméně určitá diference (a to statisticky významná) byla nalezena u FGF-21 při podrobnějším rozčlenění pacientů na 3 skupiny podle CTSI, což značí jeho jistý potenciál a bude vyžadovat rozsáhlejší studie. Další výzkum také vyžaduje dynamika hodnot adipokinů v průběhu hospitalizace.

*Klíčová slova:* akutní pankreatitida, adipokiny, predikce závažnosti, adiponektin, A-FABP, FGF-21.

### SUMMARY

**Malina P., Novotný D., Krumpholcová P., Tozzi I., Procházka V.: Possibility of prediction of acute pancreatitis severity by determination of adipokines (adiponectin, FGF-21 and A-FABP) during hospitalization**

*Objective:* Acute pancreatitis (AP) is a serious disease with relatively high mortality of severe form. The treatment of mild form differs from the therapy of severe form and thus their early discrimination is highly desirable. Different scoring systems and laboratory markers were developed for this purpose. Because obesity is a risk factor for acute pancreatitis and also predicts more severe course, the attention in this direction is focused to adipokines as mediators derived from adipose tissue. The aim of study was to recognize if admission values of these markers – Adiponectin (ADP), Fibroblasts growth factor 21 (FGF-21), Adipocyte-fatty acids binding protein (A-FABP) – correlate with the severity of acute pancreatitis determined by CT examination.

*Design:* Prospective observational.

*Settings:* Department of Clinical Chemistry, Hospital Písek; Department of Clinical Chemistry, Teaching hospital Olomouc

*Material and Methods:* 54 patients with acute pancreatitis were included into study, CT was available in 47 of them. Patients were scored with CT using Balthazar's score, necrosis score and CT severity index (CTSI). Venous samples on the day of admission were taken in all patients (clottable blood), from which following markers were analyzed: FGF-21, ADP, A-FABP. Correlation of adipokines levels with CTSI was done, patients were divided into two groups – mild AP (CTSI score 0-5

points) and severe AP (CTSI score 6-10 points) and the statistical comparison of both groups using Kruskal-Wallis test was performed (MedCalc software, Ostend, Belgium).

**Results:** Adiponectin admission levels in the group of patients with mild AP were 6.4 (5.23 - 9.28) mg/l; median (interquartile range), in the group of severe AP 8.45 (7.10 - 9.20) mg/l. A-FABP levels in the group of patients with mild AP were 28.0 (17.6 - 40.2) µg/l, in the severe AP group 28.7 (17.6 - 40.2) µg/l. FGF-21 levels in the group with mild AP were 666 (213 - 2379) ng/l, in the group with severe AP 522 (308 - 868) ng/l. None of these adipokines showed statistically significant difference between the group of mild AP and severe AP (for Adiponectin  $p=0.215$ , for A-FABP  $p=0.794$ , for FGF-21  $p=0.458$ ). When patients were divided into 3 categories using CTSI score – category A with 0 – 2 points (very mild pancreatitis), category B with 3 – 5 points (mild pancreatitis) and category C with 6 – 10 points (severe pancreatitis), statistically significant difference was not found for Adiponectin ( $p=0.076$ ) and for A-FABP ( $p=0.842$ ). For FGF-21 statistically significant difference was found between categories A vs. B and between B vs. C ( $p=0.014$ ).

**Conclusion:** Admission levels of Adiponectin, FGF-21 and A-FABP did not correlate with severity of AP set by CT examination using CTSI index. Differences of adiponectin, FGF-21 and A-FABP at admission were not significant between patients with mild and severe pancreatitis, respectively. This implies that the values of Adiponectin, FGF-21 and A-FABP on admission in patients with acute pancreatitis can not be used to estimate the severity of the course of acute pancreatitis. However, some statistically significant differentiation for a more detailed breakdown of patients into 3 groups according to CTSI was found in FGF-21 indicating its positive potential and it will require more extensive study. Further research is also required for dynamic of adipokines' values during hospitalization.

**Keywords:** acute pancreatitis, adipokines, severity prediction, adiponectin, A-FABP, FGF-21.

## Úvod

Akutní pankreatitida je akutním zánětem exokrinní části slinivky břišní. Etiopatogeneticky jde o zánět pankreatu a dalších retroperitoneálních tkání vyvolaný autodigestivními proteázami, které jsou slinivkou produkovány. Ve střevě, peritoneální dutině a retroperitoneu jsou mnohdy zadrženy litry extracelulární tekutiny. Nejzávažnějším faktem je, že progresse ze stadia lehkého edému k hemoragické, nekrotizující pankreatitidě je často blesková [1]. Možnost predikovat další vývoj směrem k lehké či těžké pankreatitidě, a to pokud možno co nejdříve, by umožnila stratifikaci nemocných do skupin s rozdílným terapeutickým přístupem [2-7]. Lepší výsledky u těžkých forem nemoci vycházejí z časně identifikace závažnosti nemoci a následné cílené terapie těchto rizikových pacientů [8].

Těžká akutní pankreatitida je definována přítomností zánětu pankreatu s alespoň jednou z následujících charakteristik: lokální komplikace zánětu žlázy - nekróza, pseudocysta, absces, orgánové selhání (nejčastěji plíce, oběh, ledviny, játra). Pro predikci tíže AP se v současné době používají modifikovaná Ransonova kritéria, APACHE II skóre a další [2-7]. Mortalita těžké akutní pankreatitidy se pohybuje od 10-20% u sterilní nekrózy (SN) po 20-85% u nekrózy infikované (IN) [8-10]. K úmrtí dochází v časně šokové fázi nebo na komplikace infikované nekrózy (sepsis) [8-10]. Strategie léčby je u SN a IN výrazně odlišná, a proto je žádoucí tyto dvě formy rozlišit co nejdříve [8-10]. Definitivním potvrzením infikované nekrózy je pozitivita kulturačního nálezu odebraného tenkojehlovou biopsií či peroperačně nebo nepochybné známky infekce při zobrazovacím vyšetření (bublanky plynu) [10].

Vzhledem k tomu, že obezita je závažným rizikovým faktorem rozvoje akutní pankreatitidy a navíc se u obézních vyskytují její závažnější formy, nabízí se možnost hledat nové potenciální markery mezi „hormony tukové tkáně“ – adipokiny [11,12].

Tuková tkáň je aktivním sekrečním orgánem produkujícím proteinové hormony a řadu látek s autokrinním, parakrinním nebo endokrinním účinkem [13,14].

Tuková tkáň není složena pouze z diferencovaných adipocytů. Na její stavbě se podílí mnoho dalších druhů buněk, jako jsou endotelie, fibroblasty, myocyty, nediferencované adipocyty (preadipocyty) a imunokompetentní buňky, zejména monocytů a lymfocytů [15]. Produkty z adipocytů a ostatních buněk tukové tkáně byly souhrnně nazvány adipokiny a podílejí se na regulaci glukózového a lipidového metabolismu, příjmu potravy, modulaci imunitní funkce, zánětlivých procesů a dalších homeostatických pochodů [14-16]. Dále uvádíme adipokiny, které jeví možný potenciál využití v prognóze akutní pankreatitidy.

### Adiponektin (ADP)

Adiponektin je protein produkovaný převážně adipocyty, který byl objeven a popsán nezávisle na sobě několika skupinami. Sekrece adiponektinu, adipokinu s inzulin-senzitizujícími a protizánětlivými účinky, je snížena u obezity a s ní spojenými chorobami. Přibývajícím důkazům naznačují, že adiponektin chrání před cévní dysfunkcí vyvolanou obezitou a diabetem, a to prostřednictvím jeho mnoha příznivých účinků na metabolismus glukózy a lipidů, jakož i na cévní funkci. Adiponektin zlepšuje citlivost na inzulin a metabolický profil, čímž snižuje klasické rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Kromě toho, adiponektin chrání cévy prostřednictvím pleiotropních účinků na endoteliální buňky, endoteliální progenitorové buňky, buňky hladkého svalstva a makrofágy. Údaje z humánních i animálních studií ukazují, že adiponektin je důležitou součástí adipocévní osy, která zprostředkovává komunikaci mezi tukovou tkání a cévním systémem [14-17].

### Fibroblastový růstový faktor 21 (FGF-21)

FGF-21 je členem rodiny fibroblastových růstových faktorů (FGF). Je přednostně exprimován v játrech. Přesná znalost jeho biologické aktivity a mechanismus jeho působení není dosud znám. FGF-21 stimuluje vychytávání glukózy v adipocytech, nikoli však v jiných buňkách. Tento účinek je aditivní k aktivitě inzulinu. Apikace FGF-21 u ob/ob myší vede ke vzestupu

GLUT1 transportérů v tukové tkáni. FGF-21, pokud je nadměrně exprimován u transgenních myší, také chrání zvířata před dietou vyvolanou obezitou a snižuje hladinu glukózy a triglyceridů v krvi u hlodavců s diabetem. Podání FGF-21 zvířatům vede ke zvýšení energetického výdeje, utilizaci tuku a vylučování lipidů [14,18].

### Adipocytární typ vazebného proteinu pro mastné kyseliny - Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP)

A-FABP, také nazývaný aP2, ALBP a FABP4, je jedním z nejrozšířenějších intracelulárních transportních proteinů pro lipidy ve zralých adipocytech a makrofázích [19]. Dosud bylo identifikováno devět tkáňově-specifických cytoplazmatických FABP. A-FABP hraje důležitou roli v lipolýze. Stimulační účinek A-FABP na lipolýzu je pravděpodobně zprostředkován fyzickou interakcí s hormon-senzitivní lipázou (HSL). A-FABP-knockout myši jsou částečně chráněny před inzulinovou rezistencí vyvolanou dietou navozenou či geneticky podmíněnou obezitou, což naznačuje, že tento lipidový kofaktor se také podílí na regulaci inzulinové senzitivity. Cirkulující hladiny A-FABP jsou zvýšeny u pacientů s obezitou a některými klíčovými rysy metabolického syndromu, včetně nepříznivého lipidového profilu (zvýšené hladiny triglyceridů a LDL-cholesterolu, nízký HDL-cholesterol), hyperglykémie a hypertenze. Genetické studie podporují úlohu A-FABP jako kauzálního faktoru zdravotních komplikací spojených s obezitou [19-21].

## Metody

### Design studie

Studii jsme designovali jako pilotní, formou retrospektivní analýzy hodnot zánětlivých markerů a adipokinů u pacientů s akutní pankreatitidou. Zaměřili jsme se na korelaci hodnot uvedených markerů při přijetí s následným vývojem závažnosti akutní pankreatitidy hodnoceným zejména dle zobrazovacích metod (CT vyšetření). Soubor pacientů byl tvořen dvěma skupinami:

- 1) pacienti hospitalizovaní pro akutní pankreatitidu na interním a chirurgickém oddělení Nemocnice Písek, a.s.
- 2) a pacienti s akutní pankreatitidou hospitalizovaní na II. interní klinice gastroenterologické a hepatologické Fakultní nemocnice Olomouc.

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc.

### Soubor pacientů

Nábor pacientů započal 1. 7. 2012 a byl ukončen 30. 6. 2013. Kritériem pro zařazení byla diagnóza akutní pankreatitidy stanovená na základě anamnézy, klinického nálezu a nejméně 5 násobného vzestupu hladiny amylázy v séru proti hornímu rozmezí referenčního intervalu. U těchto pacientů byly shromažďovány vzorky séra ze dne přijetí, dále 3. – 4. dne a 7. dne hospitalizace (v závislosti na době hospitalizace). Od pacientů byl odebírán informovaný souhlas. Celkem bylo do studie zahrnuto 54 pacientů s akutní pankreatitidou, CT vyšetření bylo dostupné u 47 z nich.

### Analýza adipokinů a zánětlivých markerů

Vzorky byly zamrazeny na -80 °C a po ukončení náboru pacientů byla provedena analýza adipokinů. Celkový adiponektin, A-FABP a FGF-21 byly měřeny v séru (separátní aliquot skladovaný při -80 °C do dne analýzy) následujícími imunochemickými kity: Human Adiponectin ELISA, Human A-FABP ELISA a Human FGF 21 ELISA (vše Biovendor Laboratorní Medicína, Brno, Česká republika), podle návodu výrobce a po verifikaci všech tří metod. Oba variační koeficienty – za podmínek opakovatelnosti i mezilehlé preciznosti byly při verifikaci metod pod 15 % u všech parametrů.

### CT vyšetření – skórovací systém

47 pacientů podstoupilo kontrastní CT vyšetření. Bylo stanoveno Balthazarovo skóre, rozsah nekrózy a CTSI [22]. Číselné maximum CTSI je 10 bodů a je součtem Balthazara skóre a skóre pankreatické nekrózy. CTSI – skóre závažnosti akutní pankreatitidy bylo potvrzeno množstvím studií jako přesnější než APACHE II skóre, Ransonovo skóre a CRP [23].

### Statistika

Naměřené hodnoty byly shrnuty do tabulky zároveň s následujícími klinickými údaji: věk, pohlaví, hmotnost, výška, body mass index, etiologie pankreatitidy, úmrtí, CT vyšetření – Balthazarovo skóre, rozsah nekrózy, CTSI skóre. Data byla statisticky zpracována (software MEDCalc, firma MedCalc Software, Ostend, Belgie), porovnání skupin bylo provedeno pomocí Kruskal-Wallisova testu.

## Výsledky

Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v Tabulce 1, a to počty pacientů v jednotlivých kategoriích dle Balthazara, podíl mužů, průměrný věk a průměrné BMI (body mass index). Tabulka 2 popisuje procentuální zastoupení příčin pankreatitidy v jednotlivých kategoriích dle Balthazara – alkohol, biliární etiologie, exacerbace chronické pankreatitidy a idiopatická pankreatitida.

Table 1. Patients' characteristics

	N	Men (%)	Average age (years)	Average BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Balthazar A	11	55.0	65	25.2
Balthazar B	12	33.0	46	25.7
Balthazar C	13	38.5	61	28.2
Balthazar D	4	100.0	50	25.4
Balthazar E	7	71.0	61	32.5
No CT	7	57.0	41	27.6
Together	54	50.0	56	27.4

Tabulka 3 shrnuje naměřené hodnoty adipokinů ve skupinách lehké pankreatitidy (CTSI 0 – 5 bodů) a těžké pankreatitidy (CTSI 6 – 10 bodů). Hodnoty adiponektinu při přijetí byly ve skupině pacientů s lehkou AP 6,4 (5,23-9,28) mg/l; medián (mezikvartilové rozpětí),

s těžkou AP 8,45 (7,10-9,20) mg/l. Hodnoty A-FABP činily ve skupině s lehkou AP 28,0 (17,6-40,2) µg/l, ve skupině s těžkou AP 28,7 (17,6-40,2) µg/l. Hodnoty FGF-21 byly ve skupině s lehkou AP 666 (213-2379) ng/l, ve skupině s těžkou AP 522 (308-868) ng/l.

**Table 2.** Etiology of pancreatitis

ETIOLOGY	Alcohol (%)	Biliary (%)	Exacer-bation of CHP* (%)	Idiopathic (%)
Balthazar A	9	45	18	18
Balthazar B	0	25	17	50
Balthazar C	15	46	23	8
Balthazar D	75	0	0	25
Balthazar E	0	86	14	0

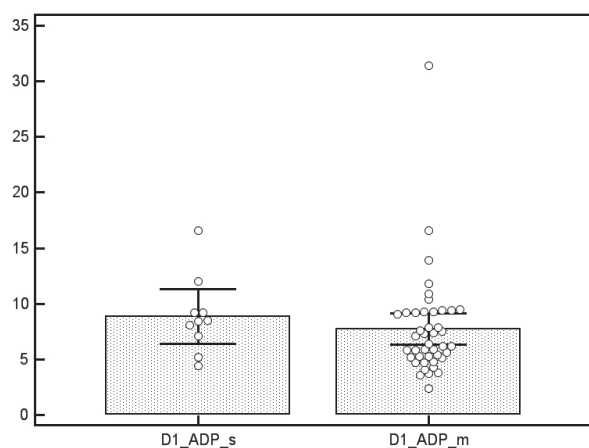
\* CHP = chronic pancreatitis; other causes are not included in this table, so the sum does not have to be equal to 100%.

**Table 3.** Results – summary

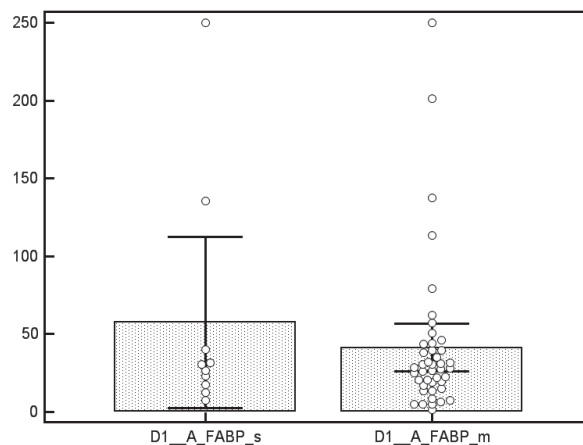
	ADP Mild	ADP severe	A-FABP mild	A-FABP severe	FGF-21 mild	FGF-21 severe
N	43	10	43	10	43	10
Median	6.40	8.45	28.0	28.7	666	522
Minimum	2.40	4.40	1.70	7.60	60	60
Maximum	31.4	16.6	250	250	3840	3840
25 <sup>th</sup> p.	5.23	7.10	17.6	17.6	213	308
75 <sup>th</sup> p.	9.28	9.20	42.9	40.2	2379	868
Units	mg/l	mg/l	µg/l	µg/l	ng/l	ng/l

### Porovnání skupin členěných dle CTSI vs. hodnoty markerů 1. den hospitalizace

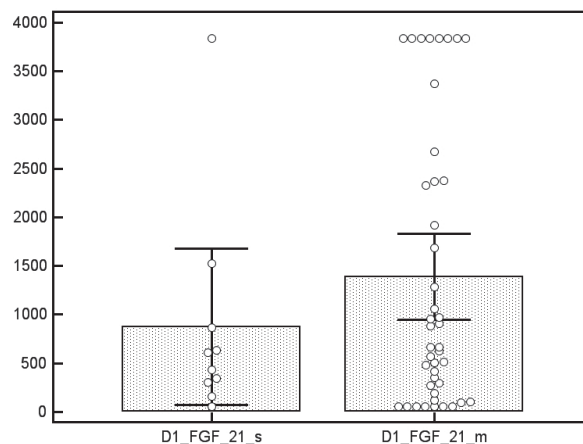
U žádného z uvedených adipokinů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou lehké akutní pankreatitidy a těžké akutní pankreatitidy (pro adiponektin  $p=0,215$ , pro A-FABP  $p=0,794$ , pro FGF-21  $p=0,458$ ). Při rozdělení pacientů do 3 kategorií podle hodnoty CTSI skóre – kategorie A s 0 – 2 body CTSI (velmi lehká pankreatitida), kategorie B s 3 – 5 body CTSI (lehká pankreatitida), kategorie C s 6 – 10 body CTSI (těžká pankreatitida), nebyl nalezen statisticky významný rozdíl u adiponektinu ( $p=0,076$ ) a u A-FABP



**Fig. 1.** Adiponectin levels. Legend: D1 = day 1; s = severe; m = mild; units: mg/l;  $p=0.215$



**Fig. 2.** A-FABP levels. Legend: D1 = day 1; s = severe; m = mild; units: µg/l;  $p=0.794$



**Fig. 3.** FGF-21 levels. Legend: D1 = day 1; s = severe; m = mild; units: ng/l;  $p=0.458$

( $p=0,842$ ). U FGF-21 byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi kategoriemi A vs. B a mezi B vs. C ( $p=0,014$ ) (obr. 1 až 3). U žádného z adipokinů nebyla nalezena statisticky významná korelace s CTSI skóre (pro adiponektin  $r^2=0,001$ , pro A-FABP  $r^2=0,175$ , pro FGF-21  $r^2=0,016$ ).

## Diskuse

### Adiponektin

Hodnoty adiponektinu 1. den hospitalizace v našem souboru se statisticky významně nelišily při srovnání pacientů s lehkou a těžkou pankreatitidou, stejně tak nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi kategoriemi CTSI (A vs. B vs. C). Hodnoty adiponektinu při přijetí nekorelovaly s tíží pankreatitidy klasifikovanou podle CTSI.

Podle publikovaných dat hodnoty adiponektinu v prvních 3 dnech (s hodnotou cut-off 4,5 mg/l) správně klasifikovaly závažnost AP u 81 % pacientů. Uvedený cut-off měl senzitivitu 70 %, specificitu 85 %, pozitivní prediktivní hodnotu 64 %, negativní prediktivní hodnotu 88 % (AUC 0,75). Podle této práce jsou sérové hladiny adiponektinu významně nižší u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou než u pacientů s lehkou AP a mohou být použity jako inverzní markery systémové zánětlivé odpovědi na poškození pankreatu [24]. Tento závěr nebyl v naší práci potvrzen, použití cut-off 4,5 mg/l by mělo podle našich dat senzitivitu pro těžkou AP 100 %, ovšem se specifícností pod 25 %. Problémem jistě může být přenositelnost cut-off 4,5 mg/l na námi použitou soupravu – návaznost ani srovnatelnost u adiponektinu není reálná.

Podle prací Schöfflera [25-27] rezistin a v menším rozsahu leptin, nikoli však adiponektin, jsou novými potenciálními markery extrapancreatické nekrózy a závažnosti akutní pankreatitidy a měly by tudíž být zkoumány na větších kohortách pacientů.

Jiná studie dospěla k závěru, že u pacientů po adjustaci na věk, pohlaví, BMI a etiologii pankreatitidy, nekorelují hodnoty adiponektinu a leptinu při přijetí s tíží nemoci, což vede k domněnce, že adipokiny neovlivňují průběh AP [28].

Stejně jako jsme nenalezli korelaci vstupních hodnot adiponektinu a závažnosti akutní pankreatitidy, bylo v literatuře opakovaně publikováno, že ani hodnoty adiponektinu v dalším průběhu hospitalizace nekorelují se závažností akutní pankreatitidy [27,28]. Jedinou výjimkou je práce Sharmy [24]. Souhrnný přehled korelace řady adipokinů se závažností AP v humánních i animálních studiích lze nalézt v přehledném článku Karpaviciuse [29].

### A-FABP

Hodnoty A-FABP zjištěné 1. den hospitalizace v našem souboru se statisticky významně nelišily při srovnání pacientů s lehkou a těžkou pankreatitidou, stejně tak nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi kategoriemi CTSI (A vs. B vs. C). Hodnoty A-FABP při přijetí nekorelovaly s tíží pankreatitidy klasifikovanou podle CTSI stejně jako tomu bylo u adiponektinu a FGF-21.

V literatuře experimentální data o korelaci vstupních hladin A-FABP a závažnosti akutní pankreatitidy chybějí. Stejně jako u FGF-21 analyzujeme hodnoty A-FABP pacientů z uvedeného souboru v dalším průběhu hospitalizace.

### FGF-21

Hodnoty FGF-21 zjištěné 1. den hospitalizace v našem souboru se statisticky významně nelišily při srovnání pacientů s lehkou a těžkou pankreatitidou, nicméně byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi

kategoriemi CTSI (A vs. B a B vs. C,  $p=0,014$ ). Hodnoty FGF-21 při přijetí nekorelovaly s tíží pankreatitidy klasifikovanou podle CTSI stejně jako tomu bylo u adiponektinu a A-FABP.

V literatuře experimentální data o korelaci vstupních hladin FGF-21 a závažnosti akutní pankreatitidy chybějí. Je možné, že korelace bude nalezena pro hodnoty FGF-21 v dalším průběhu hospitalizace, vlastní data nyní analyzujeme a připravujeme k publikaci.

### Jiné adipokiny

Koncentrace rezistinu a visfatinu se významně liší mezi skupinami s lehkou a těžkou pankreatitidou, korelují s tíží nemoci, potřebou intervencí a výsledky. Oba tyto adipokiny jsou dobrými markery peripankreatické nekrózy a jejich cut-off hodnoty 11,9  $\mu\text{g/l}$  a 1,8  $\mu\text{g/l}$  predikují vysoké hodnoty CTSI [24-26].

Podle práce Kontureka et al. stanovení hladin leptinu prokázalo signifikantně zvýšené hodnoty mediánu u pacientů s AP 7,5 (4,3-18,4)  $\mu\text{g/l}$  oproti zdravým kontrolám 2,1 (1,0-11,8)  $\mu\text{g/l}$  [30].

Vztah mezi hodnotami adipokinů, obezitou a závažností pankreatitidy jsme neanalyzovali s ohledem na malou velikost takto diferencovaných souborů. Nicméně by jistě bylo vhodné doplnění dalších probandů pro rozšíření souboru dat, aby bylo možné potvrdit hypotézu o vztahu mezi obezitou a pankreatitidou (častější výskyt pankreatitidy a její závažnější průběh u obézních).

## Závěr

Naše data neprokázala korelaci vstupních hodnot adipokinů adiponektinu, FGF-21 a A-FABP u pacientů přijatých pro akutní pankreatitidu s její závažností stanovenou podle CTSI skóre. Jednotlivé kategorie stanovené podle závažnosti pankreatitidy (CTSI 0 – 2 b., 3 – 5. b. a 6 – 10 b.) se hodnotami uvedených adiponektinů mezi sebou statisticky významně nelišily kromě signifikantních rozdílů u FGF-21 (mezi kategoriemi A vs. B a B vs. C). Pro žádný z uvedených adipokinů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami lehké (CTSI 0 – 5 b.) a těžké (CTSI 6 – 10 b.) akutní pankreatitidy. Uvedená zjištění nevyklučují možnost korelace hodnot adiponektinu, FGF-21 a A-FABP se závažností AP v dalším průběhu hospitalizace. Tato data (naměřená 4. a 7. den hospitalizace) analyzujeme a připravujeme k publikaci.

## Literatura

1. **Mitchell, R. M. S., Byrne, M. F., Baillie, J.** Pancreatitis. *Lancet*, 2003, 361, p. 1447–55.
2. **Sandberg, A. A., Borgström, A.** Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *JOP*, 2002, 3, p. 116–25.
3. **Papachristou, G. I., Whitcomb, D. C.** Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2004, 33, p. 871–90.
4. **Johnson, C. D., Toh, S. K. C., Campbel, M. J.** Combination of APACHE-II score and an obesity score

- (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2002, 4, p. 1–6.
5. **Mentula, P., Kylänpää, M. L., Kempainen, E. et al.** Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 2005, 92, p. 68–75.
  6. **Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S.** Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus; Acute Pancreatitis Classification Working Group. *Gut*, 2013, 62 (1), p. 102–11.
  7. **Toouli, J., Brooke-Smith, M., Bassi, C., Carr-Locke, D., Telford, J., Freeny, P. et al.** Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, 17, p. 15–39.
  8. **Werner, J., Hartwig, W., Uhl, W., Muller, C., Buchler, M. W.** Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2003, 3, p. 115–27.
  9. **Zadák, Z., Havel, E.** *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*. Praha, Grada, 2007, 335 s., ISBN 978-80-247-2099-9
  10. **Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., Vege, S. S.** American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis; American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108 (9), p. 1400–1416
  11. **Lankisch, P. G., Schirren, C. A.** Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas*, 1990, 5, p. 262–629.
  12. **Porter, K. A., Banks, P. A.** Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.*, 1991, 10, p. 247–52.
  13. **Schäffler, A., Schölmerich, J., Büchler, C.** Adipocytokines and visceral adipose tissue. Emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nat. Clin. Prac. (Gastroenterol. Hepatol.)*, 2005, 2, p. 103–11.
  14. **Smitka, K.** Adipokiny a hormonální funkce tukové tkáně; *Česká kinantropologie*, 2011, 15, 1, p. 9–14
  15. **Wozniak, S. E., Gee, I. L., Wachtel, M. S., Frezza, E. E.** Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. *Dig. Dis. Sci.*, 2009, 54, p. 1847–1856.
  16. **Novotný, D., Vavřková, H., Karásek, D., Halenka, M.** Adiponektin – parametr s protizánětlivým a protiterogenním potenciálem. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, 16 (37), No. 3, p. 171–177.
  17. **Li, F. Y., Cheng, K. K., Lam, K. S., Vanhoutte, P. M., Xu, A.** Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2011, 203(1), p. 167–80.
  18. **Kharitonov, A. et al.** FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin. Invest.*, 2005, 115(6), p. 1627–1635.
  19. **Makowski, L., Hotamisligil, G. S.** Fatty acid binding proteins – the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr.*, 2004, 134, p. 2464–2468.
  20. **Furuhashi, M., Hotamisligil, G. S.** Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2008, 7, p. 489–503.
  21. **Jenkins-Kruchten, A. E., Bennaars-Eiden, A., Ross, J. R., Shen, W. J., Kraemer, F. B., Bernlohr, D. A.** Fatty acid-binding protein-hormone-sensitive lipase interaction. Fatty acid dependence on binding. *J Biol. Chem.*, 2003, 278, p. 47636–47643.
  22. **Balthazar, E. J.** Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, 2002, 223, p. 603–13.
  23. **Vriens, P. W., van de Linde, P., Slotema, E. T., Warmerdam, P. E., Breslau, P. J.** Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am. Coll. Surg.*, 2005, 201 (4), p. 497–502.
  24. **Sharma, A., Muddana, V., Lamb, J., Greer, J., Papanchristou, G. I., Whitcomb, D. C.** Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*, 2009, 38, p. 907–912
  25. **Schäffler, A., Hamer, O. W., Dickopf, J., Goetz, A., Landfried, K., Voelk, M., Herfarth, H., Kopp, A., Buechler, C., Schölmerich, J., Brünner, T.** Admission visfatin levels predict pancreatic and peripancreatic necrosis in acute pancreatitis and correlate with clinical severity. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(5), p. 957–67.
  26. **Schäffler, A., Hamer, O., Dickopf, J., Goetz, A., Landfried, K., Voelk, M., Herfarth, H., Kopp, A., Büchler, C., Schölmerich, J., Brünner, T.** Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105 (11), p. 2474–84.
  27. **Schäffler, A., Landfried, K., Völk, M., Fürst, A., Büchler, C., Schölmerich, J., Herfarth, H.** Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 22(3), p. 326–34.
  28. **Tukiainen, E., Kylanpaa, M. L., Ebeling, P., Kempainen, E., Puolakkainen, P., Repo, H.** Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas*, 2006, 32(2), p. 211–4.
  29. **Karpavicius, A., Dambrauskas, Z., Sileikis, A., Vitkus, D., Strupas, K.** Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review. *World J Gastroenterol.*, 2012, 7, 18(45), p. 6620–7.
  30. **Konturek, P. C., Jaworek, J., Maniatoglou, A., Bonior, J., Meixner, H., Konturek, S. J., Hahn, E. G.** Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. *Digestion*, 2002, 65, p. 149–160.

Do redakce došlo 9. 12. 2013

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Malina

Oddělení klinické biochemie Nemocnice Písek, a.s.

K. Čapka 589, 397 01 Písek

e-mail: malina@nemopisek.cz