

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Krystian Adrych

**ADIPOKINY PROZAPALNE I PRZECIWZAPALNE
ORAZ CZYNNIKI STYMULUJĄCE WŁÓKNIENIE
NARZĄDÓW W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU TRZUSTKI**

Rozprawa habilitacyjna

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: dr hab. med. Marian Smoczyński, prof. nadzw.

GDAŃSK 2010

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wydawca: Gdański Uniwersytet Medyczny
Druk: Dział Wydawnictw GUMed
Gdańsk, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a
Zlecenie KW/178/10

SPIS TREŚCI

WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY

HABILITACYJNEJ.....	5
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	7
1. WSTĘP	9
1.1. Przewlekłe zapalenie trzustki – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka	9
1.2. Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielniczy w przewlekłym zapaleniu trzustki	24
1.3. Leptyna i jej rola w patogenezie niektórych chorób zapalnych	24
1.4. Adiponektyna i jej rola w niektórych stanach patologicznych.....	28
1.5. Rezystyna i jej rola w niektórych procesach patologicznych.....	30
1.6. Transformujący czynnik wzrostu β i jego rola w przewlekłym zapaleniu trzustki	31
1.7. Płytkowy czynnik wzrostu i jego rola w przewlekłym zapaleniu trzustki	33
2. CEL BADAŃ.....	35
3. MATERIAŁ I METODY.....	36
3.1. Materiał.....	36
3.2. Metody.....	36
4. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	38
4.1. Stężenie leptyny w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki	38
4.2. Stężenie adiponektyny w surowicy u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki	40
4.3. Stężenie rezystyny w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki ..	41
4.4. Stężenie transformującego czynnika wzrostu β -1, lamininy i kwasu hialuronowego w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki	43
4.5. Stężenie płytkowego czynnika wzrostu w surowicy u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki	45
5. PODSUMOWANIE.....	48
6. WNIOSKI	50
7. PIŚMIENNICTWO.....	51
8. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY	69

Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy habilitacyjnej

1. **Adrych K.**, Smoczyński M., Goyke E., Stelmańska E., Świerczyński J.: **Decreased serum leptin concentration in patients with chronic pancreatitis.** *Pancreas* 2007, 34, 417-422. IF: 2,300; KBN: 20
2. **Adrych K.**, Smoczyński M., Stelmańska E., Korczyńska J., Goyke E., Świerczyński J.: **Serum adiponectin and leptin concentrations in patients with chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin.** *Pancreas* 2008, 36, 120-124. IF: 2,708; KBN: 20
3. **Adrych K.**, Smoczyński M., Śledziński T., Dettlaff-Pokora A., Goyke E., Świerczyński J.: **Increased serum resistin concentration in patients with chronic pancreatitis. Possible cause of pancreatic fibrosis.** *J. Clin. Gastroenterol.* 2009, 43, 53-63. IF: 2,207; KBN: 27
4. **Adrych K.:** **Increase in transforming growth factor β -1, laminin, and hyaluronic acid serum concentrations in advanced chronic pancreatitis.** *Gastroenterol. Pol.* 2010, 17, 98-102. IF: 0,0 ; KBN: 6
5. **Adrych K.:** **Wybrane adipokiny pro- i przeciwzapalne w przewlekłym zapaleniu trzustki.** *Gastroenterol. Pol.*, 2010, 17, 144-150. IF: 0,0; KBN: 6

Sumaryczny IF: 7,215 / KBN: 79

* W tekście rozprawy habilitacyjnej dane z prac, które są podstawą rozprawy habilitacyjnej zaznaczono w nawiasie w następujący sposób np. [publikacja 1]

Wykaz stosowanych skrótów

PZT – przewlekłe zapalenie trzustki / *chronic pancreatitis*

OZT – ostre zapalenie trzustki / *acute pancreatitis*

TGF β – *transforming growth factor β* / transformujący czynnik wzrostu β

TGF β R – *transforming growth factor β receptor* / receptor transformującego czynnika wzrostu

PDGF – *platelet-derived growth factor* / płytkowy czynnik wzrostu

TKG – trzustkowe komórki gwiazdźdźiste / *pancreatic stellate cells*

TNF α – *tumor necrosis factor α* / czynnik martwicy nowotworów α

MIP-1 – *macrophage inflammatory protein 1* / białko zapalne makrofagów 1

IL-8 – *interleukin 8* / interleukina 8

MCP-1 – *monocyte chemoattractant protein-1* / czynnik chemotaktyczny monocytów-1

MMPs – *matrix metalloproteinases* / metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej

TIMPs – *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases* / tkankowe inhibitory metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej

JAK – *Janus like kinases* / kinazy tyrozynowe

STAT – *signal transducers and activators of transcription* / rodzina czynników transkrypcyjnych

NPY – *neuropeptide Y* / neuropeptyd Y

PPAR – *peroxisome proliferator-activated receptor* / receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów

AMPK – *adenosine monophosphate-activated kinase* / kinaza białkowa aktywowana przez AMP

BMI – *body mass index* / wskaźnik masy ciała

p38 MAPK – *mitogen-activated protein kinase* / kinaza aktywowana mitogenami

BMP – *bone morphogenetic proteins* / białka morfogenetyczne kości

GDF – *growth and differentiation factors* / czynniki wzrostu i różnicowania

CTGF/CCN2 – *connective tissue growth factor* / czynnik wzrostu tkanki łącznej

CRP – *C-reactive protein* / białko C-reaktywne

ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna / *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*

MRCP – *magnetic resonance cholangiopancreatography* / cholangiopankreografia
rezonansu magnetycznego

EUS – *endoscopic ultrasonography* / ultrasonografia endoskopowa

CT – *computed tomography* / tomografia komputerowa

WKT – wolne kwasy tłuszczowe

Przewód Wirsunga – przewód trzustkowy główny

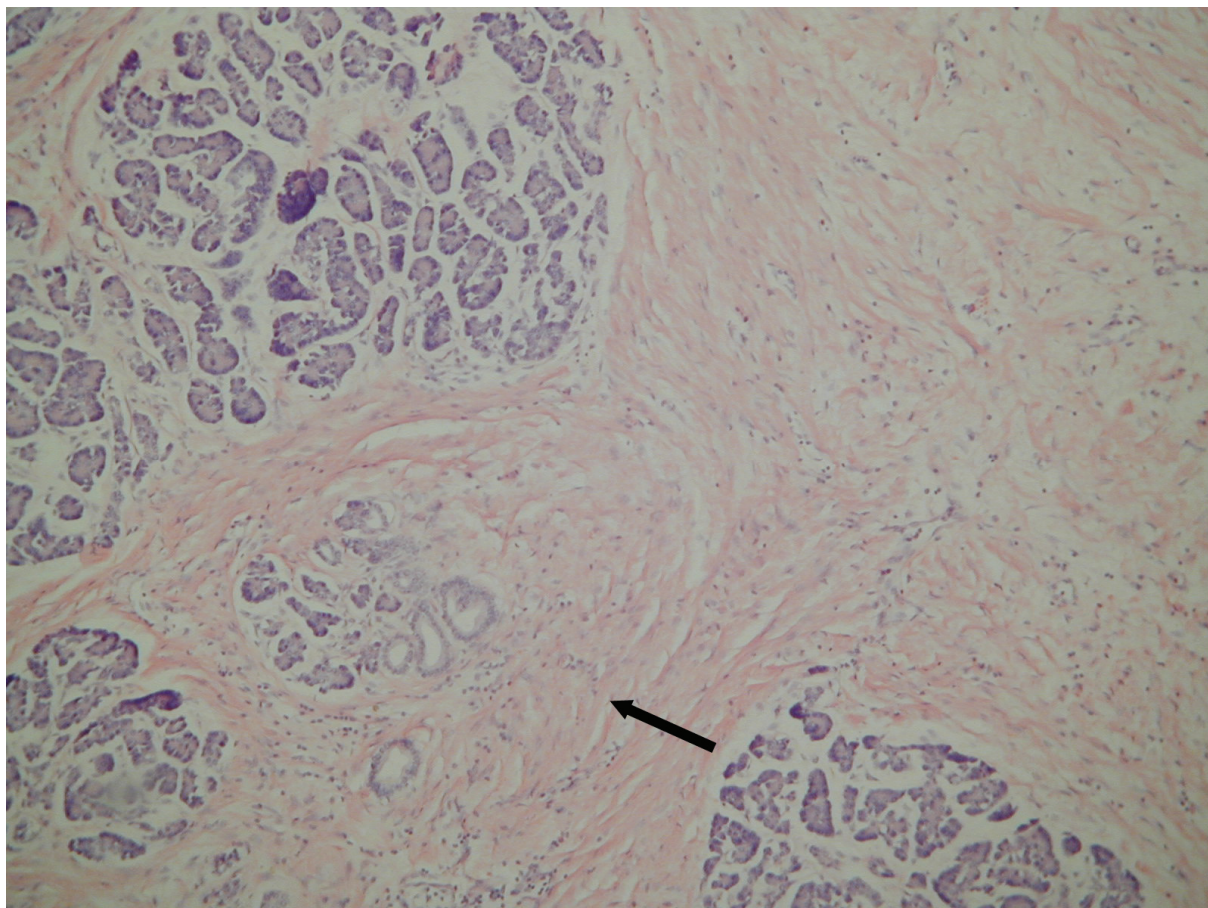
1. WSTĘP

1.1. Przewlekłe zapalenie trzustki – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest chorobą po raz pierwszy opisaną przez Cawleya w 1788 roku u młodego mężczyzny z cukrzycą i wyniszczeniem, u którego w badaniu sekcyjnym stwierdzono zwapnienia w trzustce [1]. Charakteryzuje się przewlekłym procesem zapalnym w trzustce, prowadzącym do nieodwracalnego, postępującego zaniku miększu, włóknienia (ryc. 1) oraz rozwoju niewydolności zewnętrznej i wewnętrzwydzielniczej trzustki [2-4]. Chorobowość w Europie z powodu przewlekłego zapalenia trzustki wynosi od 4 do 26 osób na 100 tysięcy mieszkańców [5-8]. W Azji, a zwłaszcza w południowych regionach Indii jest znacznie wyższa (114-200 osób na 100 tysięcy mieszkańców) [9]. W Polsce oszacowano częstość występowania PZT na 30-57 osób na 100 tysięcy mieszkańców, a roczna zapadalność mieści się pomiędzy 5 a 10 przypadków na 100 tysięcy osób [10]. Na przełomie XX i XXI wieku zauważalny jest istotny wzrost zapadalności na przewlekłe zapalenie trzustki z jednoczesnym obniżaniem się wieku pojawienia się pierwszych objawów oraz ostatecznego rozpoznania tej choroby. PZT w zależności od czynnika etiologicznego może mieć różnorodny obraz kliniczny i przebieg choroby. Poznanie etiopatogenezy przewlekłego zapalenia trzustki ułatwia opracowanie strategii postępowania klinicznego u chorych na PZT. W 2001 r. Etemad i Whitcomb [11] opracowali klasyfikację TIGAR-O, w której zawarto następujące kategorie ryzyka w zależności od przyczyny choroby:

1. Toksyczno-metaboliczne (alkohol, papierosy, hiperkalcemia, hiperlipidemia, nadczynność przytarczyc, przewlekła niewydolność nerek, niektóre leki i toksyny)
2. Idiopatyczne (postać wczesna lub późna, tropikalne, inne)
3. Genetyczne:
 - a) autosomalne dominujące
 - mutacje genu trypsynogenu kationowego
 - b) autosomalne recesywne lub geny modyfikujące
 - mutacje genu inhibitora proteazy serynowej Kazala typu 1 (SPINK1),
 - mutacje genu CFTR (*cystis fibrosis transmembrane conductance regulator*),
 - inne

4. Autoimmunologiczne (izolowane PZT lub związane z innymi chorobami - zespół Sjogrena, nieswoiste zapalenia jelit, pierwotna marskość żółciowa)
5. Nawracające i ciężkie OZT (o ciężkim przebiegu, martwicze lub nawracające OZT, popromienne, choroby naczyń)
6. Zaporowe (nieδροżność lub uszkodzenie pourazowe przewodów trzustkowych, *pancreas divisum*, torbiel okołobrodawkowa w ścianie dwunastnicy).

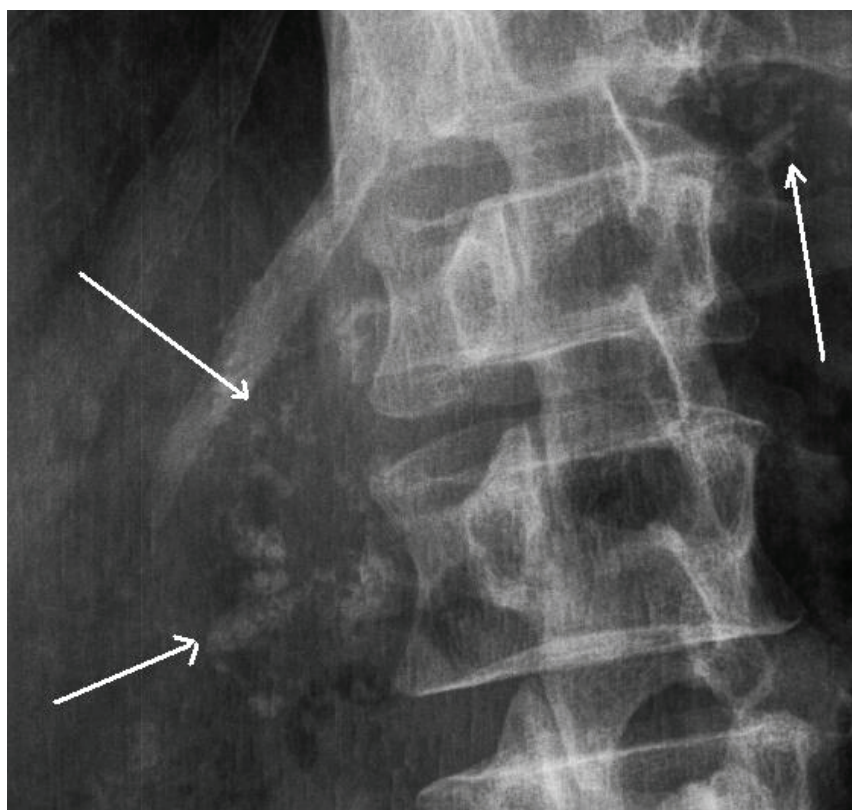


Rycina 1. Przewlekłe zapalenie trzustki u chorego leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Rozległe włóknienie międzyzrazikowe, ogniskowy zanik struktur gruczołowych oraz obecność przewlekłego nacieku zapalnego (wykonano w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii GUMed).

Zdecydowanie najczęstszą i najlepiej poznaną przyczyną PZT jest nadmierne spożywanie alkoholu etylowego, które odpowiada za około 70-90% przypadków w krajach zachodnich [12]. W Polsce w prospektywnym badaniu przeprowadzonym u mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy i jej przedmieść w latach 1982-2001 przez Jarosza i współpracowników [13] stwierdzono, że najczęstszą przyczyną PZT był

alkohol (71,5%), następnie nawracające i ciężkie ostre zapalenie trzustki (9,7%), czynniki zaporowe (zwężenie przewodu Wirsunga, trzustka dwudzielną, torbiel w ścianie dwunastnicy – 8,2%), czynniki autoimmunologiczne (1,8%), idiopatyczne (5,1%) i prawdopodobnie genetyczne (1,5%). Zdecydowanie częściej chorowali mężczyźni aniżeli kobiety (77,8% w porównaniu do 22,2%). Bardzo ważnym, niezależnym od alkoholu czynnikiem ryzyka rozwoju PZT jest palenie tytoniu [14,15]. W piśmiennictwie światowym także zwraca się uwagę na rozwój tej choroby w zależności od rasy. Nadużywający alkoholu Afroamerykanie są bardziej narażeni na PZT niż przedstawiciele rasy kaukaskiej [16]. W 1993 r. Lowenfels i współpracownicy [17] przedstawili charakterystykę 2015 chorych na PZT obserwowanych przez 7 lat i 4 miesiące. Z ich badania wynika, że zdiagnozowano chorobę u 35% osób w wieku poniżej 40 roku, u 15% w wieku powyżej 60 roku, a u połowy badanych – między 40 a 59 rokiem życia. Mężczyźni stanowili 79% chorych. Alkoholową przyczynę choroby potwierdzono u 78%, a niealkoholowe PZT u 22% chorych. Zwapnienia w trzustce stwierdzono u 37%, cukrzycę u 52%, a współistniejącą marskość wątroby u 10% osób. Spośród wszystkich badanych pacjentów, aż 62% chorych spożywało regularnie znaczne ilości alkoholu, zaś abstynentami było tylko 12% badanych. Ponadto 86% paliło tytoń, a 48% przebyło zabieg chirurgiczny. Nowotwór złośliwy stwierdzono łącznie u 11% osób (rak trzustki 3%, inny nowotwór złośliwy 8%). Przeżycie chorych na przewlekłe zapalenie trzustki jest znacząco niższe (współczynnik śmiertelności wyższy o ok. 3,6 razy) niż w ogólnej populacji [18]. 10-letnie przeżycie obserwowano u 70%, a 20-letnie u 45% pacjentów. Mediana oczekiwanego czasu życia jest nieco niższa w alkoholowym PZT, aniżeli w idiopatycznym PZT (72 lata w porównaniu do 80 lat) [19]. Chorzy z przewlekłym zapaleniem trzustki częściej umierają na choroby układu krążenia i nowotwory pochodzenia poza trzustkowego (80-90%) niż na powikłania bezpośrednio związane z przewlekłym zapaleniem trzustki i raka trzustki (10-20% wszystkich chorych) [4,18-20]. Z kolei w 2005 r. Mullhaupt i wsp. [21] opublikowali analizę 343 chorych na przewlekłe zapalenie trzustki. Wynika z niej, że 265 osób miało alkoholową, 57 osób – idiopatyczną, a 11 osób – dziedziczną przyczynę choroby. Średni wiek występowania alkoholowego PZT to 36 lat, a o etiologii dziedzicznej ok. 26 lat. Autorzy powyższej analizy stwierdzili również, że przewlekłe idiopatyczne zapalenie trzustki manifestowało się dwoma postaciami choroby. Postać wczesna (młodzieńcza) – objawem dominującym są bóle brzucha, a niewydolność zewnątrzwydzielnicza rozwija się powoli. Choroba może rozpocząć się w dzieciń-

stwie, a średni wiek ujawnienia to 23 lata. Postać późna (starcza) przebiega bez dolegliwości bólowych, a objawami wiodącymi są niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza trzustki. W tej postaci objawy choroby pojawiają się średnio w wieku 62 lat [21]. Tropikalne PZT charakteryzuje się wczesnym początkiem choroby (średnio w wieku 22 lat), wcześniej pojawiającymi się dolegliwościami bólowymi, gwałtowną progresją z ciężkim uszkodzeniem trzustki, a w wywiadzie nie ma nadużywania alkoholu [22]. Przeciwnie autoimmunologiczne zapalenie trzustki pojawia się u chorych nie-nadużywających alkoholu, w późniejszym wieku (średnio 59,4 lat), częściej u mężczyzn, bóle brzucha są nieznaczne a głównym objawem jest bezbólowa żółtaczka [23]. Moment ujawnienia się zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest uzależniony od przyczyny wywołującej proces patologiczny w trzustce. W alkoholowym i w późnym idiopatycznym PZT niewydolność zewnątrzwydzielnicza rozwija się stosunkowo wcześnie (ok. 6 lat od początku choroby), natomiast we wczesnym idiopatycznym PZT – po ok. 20 latach [21, 24]. W tropikalnym PZT niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza pojawia się w bardzo wczesnym okresie choroby [22].



Rycina 2. Zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej u chorego na PZT, leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Widoczne zwapnienia w rzucie trzustki.

W piśmiennictwie światowym przedstawiane są różne podziały przewlekłego zapalenia trzustki. Bardzo przydatną klasyfikacją PZT w praktyce klinicznej, jest podział w zależności od stopnia zaawansowania choroby na podstawie wykonanych badań obrazowych [25].

Tabela 1. Klasyfikacja przewlekłego zapalenia trzustki na podstawie USG i TK jamy brzusznej [26]

Nasilenie zmian		Obraz trzustki w tomografii komputerowej i ultrasonografii
1	Trzustka prawidłowa	Prawidłowa wielkość i kształt trzustki oraz prawidłowa szerokość przewodu Wirsunga (poniżej 2 mm)
2	Zmiany niepewne (obraz niejednoznaczny)	Występowanie jednej z niżej wymienionych nieprawidłowości: Przewód Wirsunga szerokości 2-4 mm Nieznaczne powiększenie trzustki (<2 x normy) Miąższ trzustki niejednorodny
3	Łagodne nasilenie zmian	Występowanie co najmniej dwóch spośród poniżej wymienionych zmian: Przewód Wirsunga o szerokości 2-4 mm Nieregularne ściany przewodu trzustkowego Nieznaczne powiększenie trzustki (<2 x normy) Miąższ trzustki niejednorodny
4	Umiarkowane nasilenie zmian	Jak w łagodnym nasileniu zmian oraz: Torbiele o średnicy poniżej 10 mm Przewody trzustkowe nieregularne Ogniska hipoechogeniczne w miąższu narządu Zwiększona echogeniczność ścian przewodów trzustkowych Nieregularne zarysy trzustki
5	Zmiany zaawansowane	Jak przy umiarkowanym nasileniu zmian oraz co najmniej jedna z poniższych zmian: Obecność torbieli o średnicy powyżej 10 mm Znaczne powiększenie narządu (>2 x norma) Zwapnienia w trzustce Poszerzenie przewodu Wirsunga > 4 mm Ubytki i wypełnienia światła przewodów trzustkowych lub stwierdzenie kamieni w przewodach trzustkowych Zwężenia przewodów trzustkowych Znacznego stopnia nieregularność przebiegu przewodu trzustkowego Naciekanie przez zmieniony zapalnie miąższ trzustki sąsiednich narządów

Tabela 2. Klasyfikacja przewlekłego zapalenia trzustki w oparciu o pankreatogram z ECPW (Cambridge 1983) [26]

Stopień	Przewód Wirsunga	Odgałęzienia boczne	Inne zmiany
1 - prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowe	Nie ma
2 - wątpliwy	Prawidłowy	< 3 nieprawidłowe	Nie ma
3 - łagodny	Prawidłowy	> 3 nieprawidłowe	Nie ma
4 - umiarkowany	Nieprawidłowy	> 3 nieprawidłowe	Nie ma
5 - zaawansowany	Nieprawidłowy	> 3 nieprawidłowe	Co najmniej 1 objaw spośród następujących: a) torbiele > 10 mm, b) ubytki wypełnienia, kamienie, c) zwężenia przewodów, d) duża nieregularność i znaczne poszerzenie przewodu trzustkowego.

Patogeneza PZT nie została do końca wyjaśniona. Prawdopodobnie choroba rozwija się w wyniku wzajemnego oddziaływania wielu różnych czynników, wyzwalających stan zapalny i indukujących włóknienie.

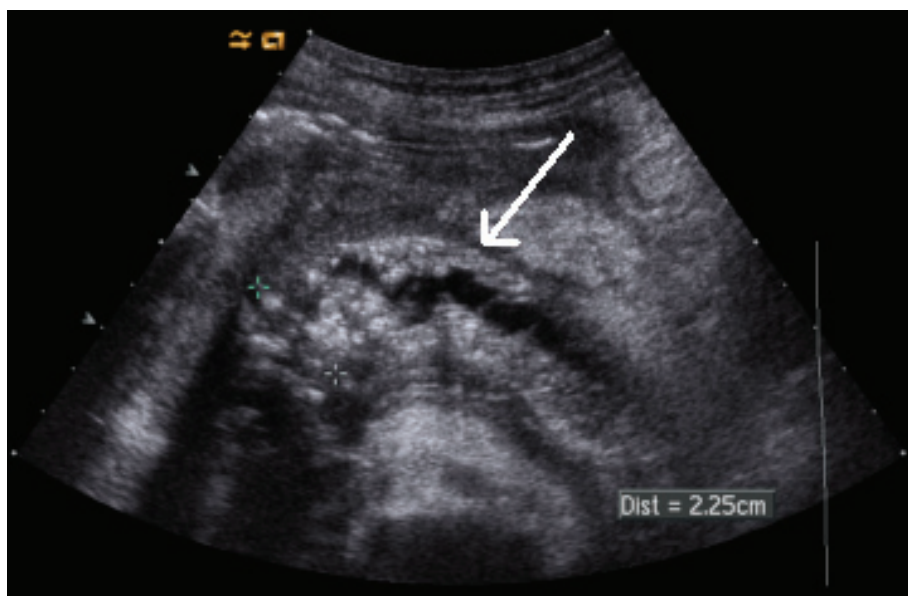
Dotychczas zaproponowano kilka teorii (hipotez) patogenezy PZT: 1) teorię toksyczno-metaboliczną, 2) teorię złogów i blokady przewodów, 3) teorię stresu oksydacyjnego, 4) teorię martwicy i włóknienia oraz 5) hipotezę pierwotnego uszkodzenia przewodów [26-31]. W 2002 roku Whitcomb i Schneider [32] przedstawili nową hipotezę tzw. wartowniczego ostrego zapalenia trzustki (SAPE). Według tej hipotezy, do rozwoju PZT konieczne jest zdarzenie inicjujące. Jest nim pierwsze ostre zapalenie trzustki i aktywacja trzustkowych komórek gwiaździstych (TKG). Kolejne epizody zapalenia trzustki oraz procesy inicjowane jako odpowiedź przeciwzapalna powodują włóknienie narządu. Na początku niezmieniona patologicznie („zdrowa”) trzustka jest atakowana przez różne czynniki uszkodzające np. alkohol etylowy. Prowadzi to do stresu metabolicznego i oksydacyjnego oraz do rozwoju wczesnej fazy inicjującego OZT z uwolnieniem cytokin prozapalnych. W dalszym przebiegu choroby dochodzi do rozwoju odpowiedzi zapalnej złożonej z dwóch faz. W pierwszej fazie (wczesnej) uczestniczą limfocyty, neutrofile, makrofagi. Dochodzi do uwolnienia cytokin prozapalnych powodujących uszkodzenie trzustki. W drugiej fazie (późnej) główną rolę odgrywają komórki przeciwzapalne oraz zaktywowane komórki gwiaździste. Na tym etapie może dojść do regeneracji narządu (zdrowienia) lub do rozwoju włóknienia.

Do włóknienia dochodzi jeżeli trzustka jest nadal uszkodzana przez nawracające epizody zapalenia trzustki. Dochodzi wówczas (kolejno) do uszkodzenia komórek pęcherzykowych z uwolnieniem cytokin, rozwoju ostrej reakcji zapalnej, pojawienia się szybkiej odpowiedzi przeciwzapalnej, w której uczestniczą wcześniej zaktywowane komórki gwiaździste. Produkują one substancje macierzy pozakomórkowej, głównie kolagen, fibronektynę i proteoglikany (między innymi kwas hialuronowy). Jak już wspomniano powyżej, mechanizmy odpowiedzialne za włóknienie trzustki nie są dokładnie poznane. Odkrycie trzustkowych komórek gwiaździstych przyczyniło się niewątpliwie do znacznego postępu w poznaniu patofizjologii PZT i może mieć znaczenie dla określenia nowych sposobów rozpoznawania i leczenia tej choroby. Obecnie nie ma wątpliwości, że TKG odgrywają kluczową rolę w procesie włóknienia trzustki w przebiegu PZT [33-35]. Ciekawie przedstawia się historia badań nad komórkami gwiaździstymi trzustki. W 1982 roku Watari i wsp.[36] odkryli w trzustce myszy komórki zawierające witaminę A. W 1990 roku Ikejiri [37] opisał obecność komórek wrzecionowatych (zawierających krople lipidowe i witaminę A) wokół przewodów, pęcherzyków i naczyń w trzustce szczurów i ludzi. W 1996 roku Kato i wsp. [38] odkryli komórki podobne do miofibroblastów w trzustce szczura. Natomiast w 1997 roku Saotome i wsp. [39] wykryli wrzecionowate komórki podobne do miofibroblastów wokół pęcherzyków i przewodów trzustkowych u ludzi. Rok później opisano metodę izolacji i hodowli tych komórek oraz nazwano je trzustkowymi komórkami gwiaździstymi [40,41]. Chociaż pochodzenie TKG nie jest wyjaśnione, przyjmuje się, że część z nich może wywodzić się ze szpiku kostnego [42]. Po ich stymulacji przez stres oksydacyjny, alkohol (i jego metabolity) oraz cytokiny, TKG zmieniają swój fenotyp. Stają się miofibroblastami (fibroblastami podobnymi do komórek mięśniowych) [43]. Stosując metody immunohistochemicznie wykryto w nich aktynę, wimentynę i desminę [44]. Transformacja TKG w miofibroblasty, czyli w aktywne postacie, zdolne do wytwarzania macierzy pozakomórkowej i różnych cząsteczek adhezyjnych zachodzi w odpowiedzi na różne cytokiny zapalne i chemokiny takie jak $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, MIP-1, IL-8 oraz czynniki wzrostu: $TGF\beta-1$, PDGF, FGF uwalniane przez komórki trzustki (komórki uszkodzonego mięszu) oraz przez komórki zapalne [43,45-48]. Ponadto, alkohol (i jego metabolity), stres oksydacyjny, wzmożone ciśnienie w przewodach trzustkowych, hiperglikemia i infekcje bakteryjne są również czynnikami aktywującymi TKG [45,49-52]. Generalnie, wszystkie czynniki powodujące aktywację komórek gwiaździstych będą wzmacniały produkcję macierzy pozakomórkowej oraz cytokin.

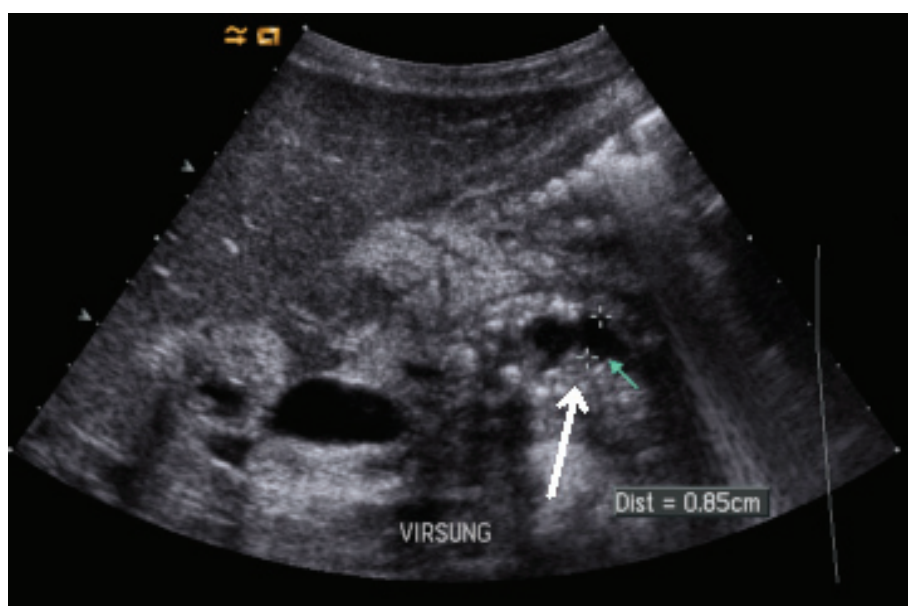
Ważną rolę w procesie włóknienia trzustki w przebiegu PZT odgrywa $TGF\beta$ -1, który jest czynnikiem pobudzającym produkcję macierzy pozakomórkowej. $TGF\beta$ -1 pojawia się w komórkach zapalnych, komórkach przewodników trzustkowych oraz w komórkach gwiaździstych, w obszarach włóknienia trzustki [43,53,54]. Receptory $TGF\beta$ ($TGF\beta$ 1R i $TGF\beta$ 2R) są obecne w aktywnych komórkach gwiaździstych [55]. Sugeruje to, że produkcja macierzy pozakomórkowej jest regulowana przez $TGF\beta$. W odpowiedzi na stymulację przez $TNF\alpha$ i IL -1 β , aktywne komórki gwiaździste również produkują różne mediatory zapalne jak np. MCP-1, IL -8 oraz inne czynniki zapalne, które biorą udział w podtrzymywaniu procesu zapalnego [56]. Intensywność włóknienia w trzustce jest zależna od produkcji składników macierzy pozakomórkowej i ich degradacji przez metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs). Aktywność tych ostatnich, może być hamowana przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (TIMPs). W badaniach przeprowadzonych przez Sheka i wsp.[55] stwierdzono obecność MMP-2, MMP-9, MMP-13, MT-1-MMP, TIMP-1 i 2 w miejscach zwłóknienia trzustki oraz w komórkach gwiaździstych trzustki chorych na PZT. Ponadto wykazano, że ekspresja MMP-3 i MMP-9 była hamowana przez $TGF\beta$ [55], a alkohol i aldehyd octowy zwiększały ilość TIMP-2 [57]. W odpowiedzi immunologicznej w PZT istotną rolę w przyciąganiu leukocytów odgrywają chemokiny np. MCP-1. Ich podstawowym źródłem są komórki pęcherzykowe trzustki, a nie zaś jak, wcześniej przypuszczano komórki zapalne.

Podstawowym klinicznym objawem przewlekłego zapalenia trzustki są bóle brzucha, które obniżają jakość życia [31,58,59]. Do powstania bólu w przebiegu PZT przyczyniają się różne czynniki, jak [60,61]:

- nadciśnienie w przewodach trzustkowych i/lub miększu trzustki,
- neuropatia trzustkowa z uszkodzeniem zapalnym nerwów,
- proces zapalny w miększu trzustki,
- niedokrwienie trzustki,
- powikłania miejscowe (duże torbiele rzekome trzustki, zwężenie dwunastnicy i dróg żółciowych
- zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.

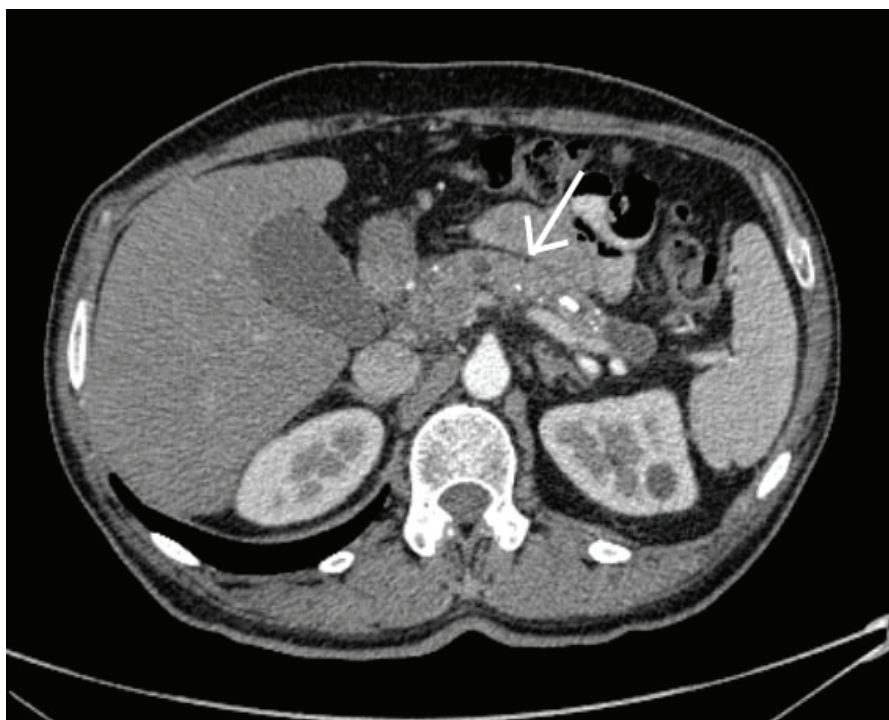


Rycina 3. USG jamy brzusznej u chorego leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Trzustka z przewlekłym procesem zapalnym, widoczne liczne zwapnienia w obrębie trzustki oraz poszerzony do ok. 9 mm, o nierównych zarysach przewód trzustkowy główny.



Rycina 4. USG jamy brzusznej u chorego leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Trzustka z przewlekłym procesem zapalnym, widoczne liczne zwapnienia w obrębie trzustki oraz poszerzony do 0,85 cm, o nierównych zarysach przewód trzustkowy główny.

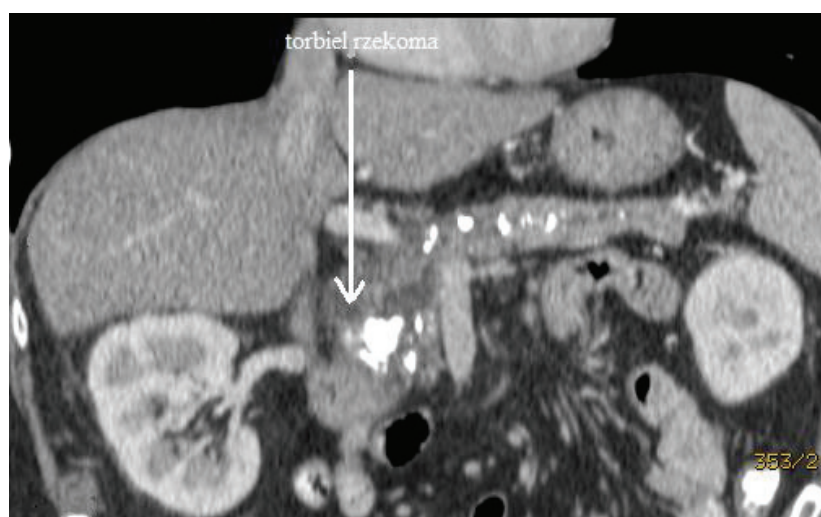
Ataki bólowe mają stałe nasilenie i trwają od kilku godzin do kilkunastu dni. Na ogół są zlokalizowane w nadbrzuszu lub w śródbrzuszu i nasilają się po jedzeniu. To powoduje, że pacjenci unikają przyjmowania posiłków w okresach zaostrzeń. Ponadto bóle są przyczyną utraty apetytu i zmniejszenia ilości spożywanego pokarmu, a to prowadzi do niedożywienia i chudnięcia [62]. Chudnięcie, przynajmniej w okresach zaostrzeń pojawia się u wszystkich chorych [63]. Postępujące obniżenie masy ciała dodatkowo przyspieszają powikłania PZT, zwłaszcza te które upośledzają drożność przewodu pokarmowego i dróg żółciowych, a przez to pasaż i trawienie treści pokarmowej (zwężenie dwunastnicy i przewodu żółciowego głównego, ucisk przez torbiele rzekome trzustki). Do wyniszczenia organizmu mogą przyczynić się również inne, rzadsze powikłania PZT: wodobrzusze trzustkowe, zakrzepica żyły śledzionowej z nadciśnieniem wrotnym, wysięk w jamie opłucnej. Ponadto w zaawansowanym stadium choroby dochodzi do niewydolności zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Prowadzi to do zespołu złego wchłaniania z biegunką tłuszczową oraz do cukrzycy.



Rycina 5. TK jamy brzusznej u chorego na PZT (przekrój czołowy) leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Trzustka zmieniona zapalnie, widoczne zwapnienia oraz małe torbiele rzekome.



Rycina 6. TK jamy brzusznej u chorego na PZT (przekrój czołowy) leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Trzustka zmieniona zapalnie; widoczne liczne zwapnienia w mięszu trzustki oraz w poszerzonym przewodzie trzustkowym głównym.



Rycina 7. TK jamy brzusznej u chorego na PZT (przekrój czołowy) leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Trzustka zmieniona zapalnie; widoczne zwapnienia w obrębie mięszu trzustki i w świetle poszerzonego przewodu trzustkowego głównego oraz mała torbiel rzekoma.

Nadmierna ilość tłuszczów w pożywieniu nasila dolegliwości bólowe w jamie brzusznej oraz biegunkę tłuszczową. W związku z niedoborem lipazy trzustkowej (która hydrolizuje triacyloglicerole do wolnych kwasów tłuszczowych i 2-monoacyloglicerolu) w składzie stolca pacjentów z zaawansowanym PZT dominują triacyloglicerole, w przeciwieństwie do biegunki tłuszczowej w celiakii, w której obserwuje się

stolce tłuszczowe zawierające wolne kwasy tłuszczowe. W enteropatii glutenowej stolce są rozlane, plackowate a ich masa jest większa aniżeli u chorych na PZT ze względu na zawartość wolnych kwasów tłuszczowych stymulujących wydzielanie chlorków i wody w jelicie grubym. Upośledzone trawienie białek chorzy mogą kompensować zwiększając ilość białka w diecie, co nie nasila dolegliwości brzusznych. Zaburzenia wchłaniania węglowodanów występują w przebiegu PZT niezmiernie rzadko, gdyż zmniejszone wydzielanie trzustkowej amylazy jest kompensowane sekrecją pozatrzustkową tego enzymu [31].

Rozpoznanie PZT we wczesnej fazie choroby jest bardzo trudne, natomiast w zaawansowanej postaci choroby ustalenie właściwej diagnozy umożliwia typowy obraz kliniczny oraz stwierdzenie charakterystycznych zmian w badaniach dodatkowych [31,58,59,64-68]:

1. Zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej (ryc. 2)
2. Ultrasonografia jamy brzusznej (USG) (ryc.3 i 4)
3. Ultrasonografia endoskopowa (EUS)
4. Tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej (ryc. 5, 6, 7)
5. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP) (ryc. 8)
6. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) (ryc. 9, 10, 11)
7. Badanie histopatologiczne trzustki. (ryc. 1)
8. Testy czynnościowe trzustki



Rycina 8. MRCP u chorego na PZT leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Widoczny poszerzony przewód trzustkowy główny wraz z odgałęzieniami bocznymi.

Na ogół w celu ustalenia rozpoznania PZT konieczne jest wykonanie kilku badań, zwłaszcza obrazowych. W 2002 r. Grupa Trzustkowa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii przedstawiła algorytm postępowania diagnostycznego w PZT, wg którego proces diagnostyczny powinien rozpocząć się od powszechnie dostępnych badań obrazowych jak zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej, USG lub TK jamy brzusznej – przy stwierdzeniu objawów pewnych dalsza diagnostyka jest zbędna i zaleca się rozpoczęcie leczenia [10]. W przypadku wątpliwości diagnostycznych należy wykonać EUS, MRCP lub ECPW. Inwazyjność oraz związane z nią niemałe ryzyko powikłań spowodowało, że ECPW (badanie referencyjne o bardzo wysokiej wartości diagnostycznej) jest obecnie rzadziej wykonywane. Zaleca się rozpoczęcie postępowania diagnostycznego od badań najmniej inwazyjnych, tj. EUS i MRCP. W ostatnich latach szczególnie preferuje się wykonywanie ultrasonografii endoskopowej, na podstawie której ocenia się ilościowo i jakościowo następujące kryteria [68]:

- zmiany w miększu trzustki: ogniska hiperechogenne, pasma hiperechogenne, zrazikowość, torbiele
- zmiany w przewodach trzustkowych: poszerzenie przewodu trzustkowego głównego, nieregularność przewodu trzustkowego głównego, hiperechogenne ściany przewodów, poszerzenie odgałęzień bocznych, zwapnienia.

Na spotkaniu ekspertów w Rosemont w 2007 r. wypracowano procedurę diagnozowania PZT na podstawie EUS [69]. Uwzględnia ona:

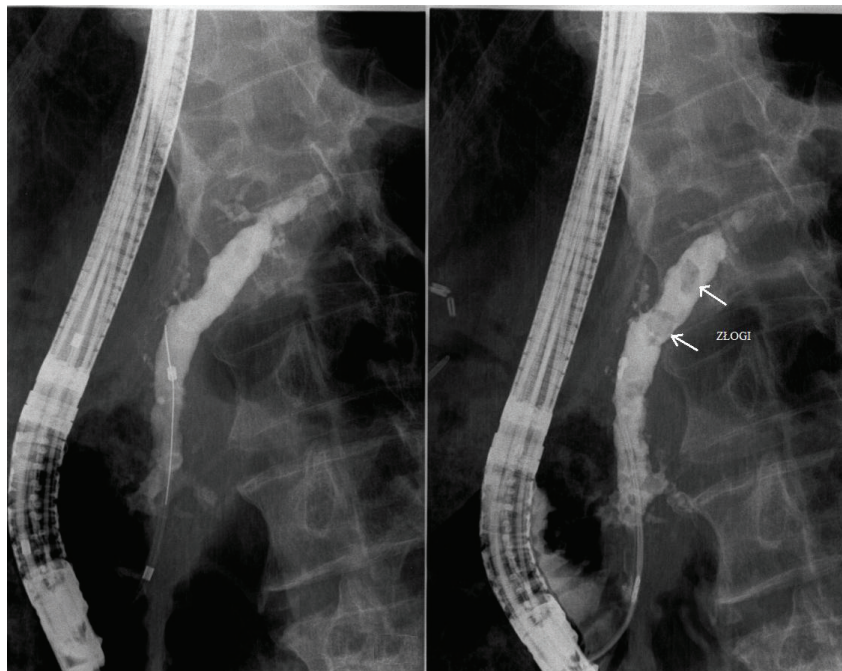
- Duże kryteria PZT
 - obszary hiperechogenne z cieniem akustycznym (A)
 - złoże w przewodzie trzustkowym głównym (A)
 - zrazikowa struktura ze zmianami o wyglądzie plastra miodu (B)
- Małe kryteria PZT
 - torbiele
 - poszerzenie przewodów $\geq 3,5$ mm
 - nieregularne zarysy przewodu trzustkowego głównego
 - poszerzone odgałęzienia boczne ≥ 1 mm
 - hiperechogenne ściany przewodów
 - pasma hiperechogenne
 - niecieniujące ogniska hiperechogenne

- zrazikowa struktura mięszu, przy czym poszczególne zraziki nie sąsiadują ze sobą.

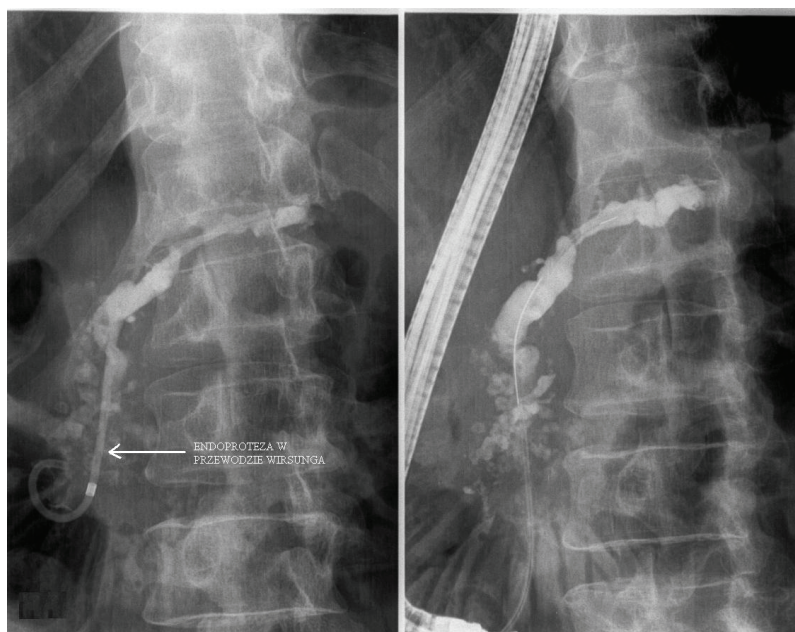
Kryteria z Rosemont (obejmujące tzw. kryteria duże i kryteria małe) pozwalają zakwalifikować obraz endoultrasonograficzny trzustki jako:

1. odpowiadający rozpoznaniu PZT
2. sugerujący rozpoznanie PZT
3. niepozwalający na rozpoznanie PZT
4. prawidłowy.

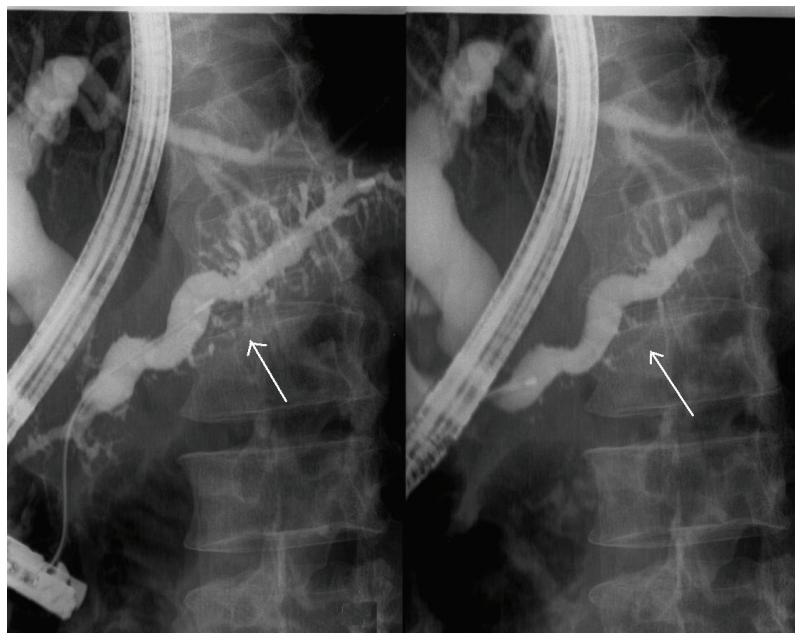
Testy czynnościowe (bezpośrednie i pośrednie) obecnie mają tylko znaczenie uzupełniające w potwierdzaniu rozpoznania PZT. Badania laboratoryjne, w tym aktywność enzymów trzustkowych (amylazy w surowicy i moczu oraz lipazy w surowicy) są bardzo przydatne w rozpoznawaniu ostrego zapalenia trzustki, zaś w PZT ich wartość diagnostyczna jest mała.



Rycina 9. ECPW u chorego na PZT leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. W obrębie poszerzonego o nierównym zarysie ścian przewodu trzustkowego głównego widoczne są liczne ubytki wypełnienia – złoże. Wprowadzono pętlę Dormia celem ewakuacji złożeń.



Rycina 10. ECPW u chorego na PZT leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Przewód trzustkowy główny poszerzony o nierównych zarysach z ubytkami wypełnienia odpowiadającymi złogom. W głowie trzustki torbielowato poszerzone gałęzie boczne, w których widoczne są ubytki wypełnienia. Strzałką zaznaczono endoprotezę założoną do przewodu trzustkowego głównego.



Rycina 11. ECPW u chorego na PZT leczonego w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii GUMed. Przewód trzustkowy główny poszerzony na całej długości z poszerzonymi odgałęzieniami bocznymi, szczególnie w końcowej części trzonu i ogona trzustki. Przewód żółciowy główny zwężony w odcinku śródtrzustkowym, a powyżej zwężenia znacznie poszerzony.

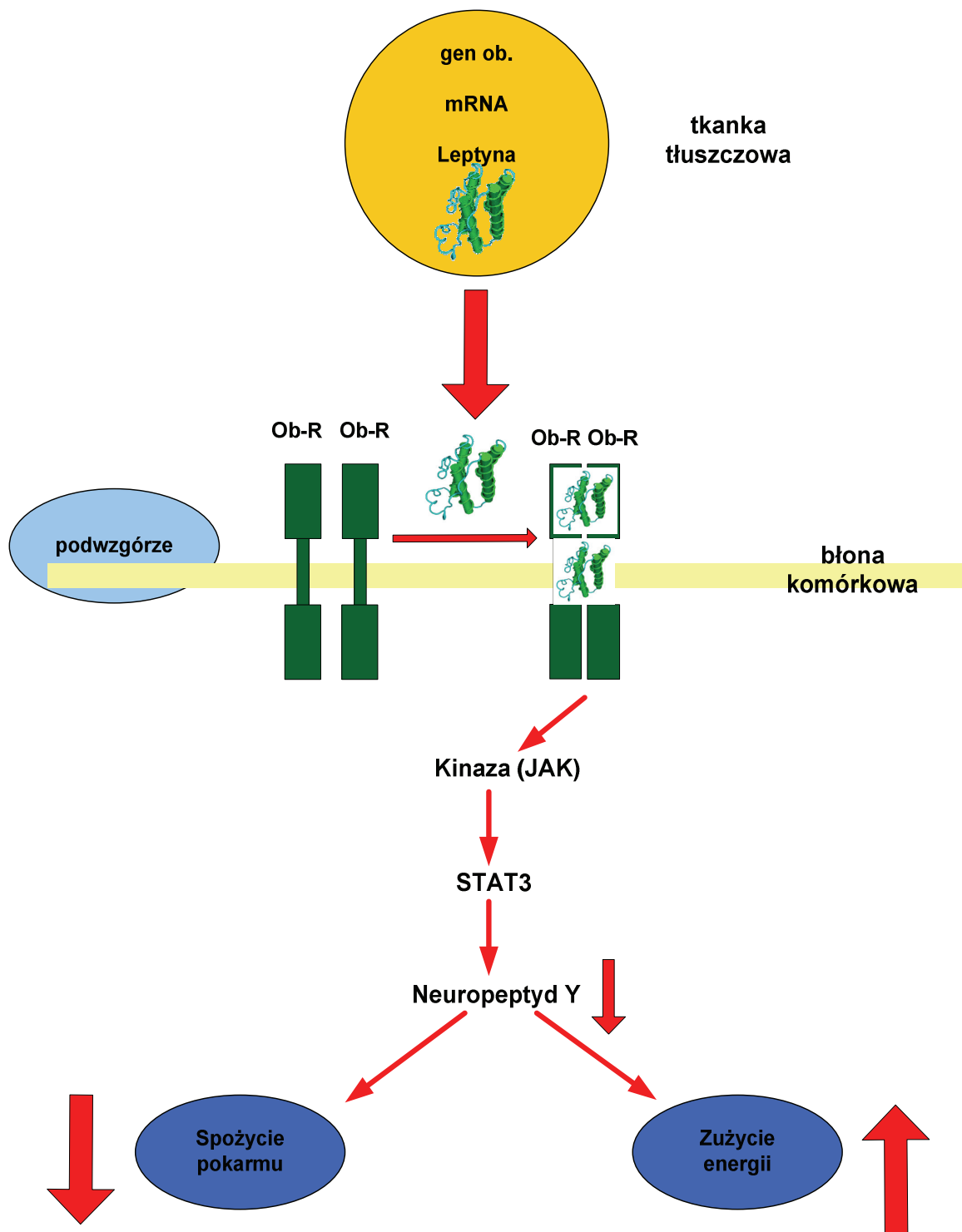
1.2. Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielniczy w przewlekłym zapaleniu trzustki

W przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki dochodzi do utraty masy tkanki tłuszczowej u większości chorych. Przez wiele lat uważano, że tkanka tłuszczowa pełni głównie funkcję magazynu energii w postaci gromadzonych w adipocytach triacylogliceroli. Obecnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa pełni również rolę sekrecyjną [70]. Pod względem masy tkanki i ilości produkowanych biologicznie czynnych substancji, tkanka tłuszczowa może być uważana za największy narząd endokryny u człowieka [71]. W tkance tłuszczowej są syntetyzowane i uwalniane do krwi aktywne biologicznie peptydy i białka, zwane adipokinami oraz wiele innych substancji, jak hormony steroidowe (estrogeny, androgeny i glukokortykosteroidy) czy endogenne kannabinoidy (anandamid, 2-arachidonoiloglicerol) [72-75]. Niektórzy autorzy [72] wśród adipokin wyodrębniają grupę adipocytokin (adipokin o właściwościach cytokin). Dotychczas poznano ponad 60 adipokin, które przez współdziałanie pomiędzy tkanką tłuszczową i mięśniową, OUN, układem współczulnym i korą nadnerczy biorą udział w regulacji wielu procesów, w tym również procesów zapalnych i immunologicznych, angiogenezie, hemostazie, regulacji ciśnienia tętniczego, podtrzymania równowagi energetycznej organizmu oraz w wrażliwości na insulinę [72,75]. Synteza i uwalnianie adipokin jest zależne od stanu odżywienia pacjenta oraz masy tkanki tłuszczowej. Stan odżywienia pacjenta i związana z nim masa tkanki tłuszczowej zmieniają się u chorych na PZT. Może to wpływać na funkcję wydzielniczą tkanki tłuszczowej, dlatego wydawało się interesujące zbadanie w tej chorobie stężenia w surowicy leptyny, adiponektyny i rezystyny.

1.3. Leptyna i jej rola w patogenezie niektórych chorób zapalnych

Odkrycie w 1994 roku leptyny spowodowało przełom w rozumieniu molekularnych mechanizmów uczestniczących w regulacji łaknienia, masy ciała i bilansu energetycznego [76]. Leptyna – białko o masie cząsteczkowej 16 kDa – jest produkowana głównie przez dojrzałe adipocyty tkanki tłuszczowej [77]. Kodowana jest przez gen *lep* (często zwanym genem otyłości lub genem *ob*). Gen ten jest zlokalizowany u ludzi na chromosomie 7q31. Leptyna oddziałuje na narządy docelowe poprzez receptory błonowe (ob-R) [78]. Obecność receptorów leptynowych stwierdzono w wielu

narządach, między innymi w mózgu (głównie w podwzgórzu), płucach, sercu, nerkach, śledzionie, mięśniach szkieletowych, nadnerczach, jądrach, jajnikach, łożysku, żołądku, jelicie cienkim, wątrobie i trzustce [72,79-80]. Obecność receptorów dla leptyny w trzustce, sugeruje, że leptyna może brać udział w regulacji funkcji egzokrynnej i endokrynnej tego narządu. Leptyna działa centralnie i obwodowo. Centralne działanie leptyny to przede wszystkim działanie prowadzące do zmniejszenia spożycia pokarmu oraz zwiększenia zużycia energii (utleniania niektórych substratów energetycznych). Działanie obwodowe to działanie na poszczególne narządy i procesy w nich zachodzące jak np. metabolizm lipidów i węglowodanów [81]. Molekularny mechanizm centralnego działania leptyny można w skrócie przedstawić następująco. Po uwolnieniu leptyny z tkanki tłuszczowej do krwi jest ona transportowana do płynu mózgowo-rdzeniowego, a następnie zostaje związana przez receptory w podwzgórzu, w którym znajduje się główny ośrodek regulujący łaknienie. Prowadzi to do dimeryzacji receptora, a w konsekwencji przyłączenia i aktywacji kinaz tyrozynowych (zwanych kinazami JAK), [publikacja 5]. Kinazy te, fosforylują reszty tyrozynowe wewnątrzkomórkowego fragmentu receptora leptyny. W wyniku tego pojawia się możliwość przyłączenia do receptora czynników transkrypcyjnych z grupy STAT. Czynniki te po ufosforylowaniu (przez kinazy JAK) i dimeryzacji, ulegają przemieszczeniu do jądra komórkowego i wpływają tam na transkrypcję genów kodujących neuropeptydy regulujące łaknienie (ryc. 12). W wyniku tych procesów dochodzi do zahamowania syntezy neuropeptydów oreksygennych, a zwiększenia produkcji neuropeptydów hamujących łaknienie [publikacja 5]. Można zatem stwierdzić, że: a) niskie stężenie leptyny we krwi powinno stymulować, a wysokie hamować spożycie pokarmu oraz b) że podwyższone stężenie leptyny powinno prowadzić do obniżenia masy ciała, a niskie do przyrostu masy ciała. Oprócz regulacji łaknienia, leptyna wywiera pleiotropowe działanie m.in. wpływa na procesy reprodukcji, angiogenezy, funkcjonowanie nerek i płuc, metabolizm kostny, aktywność motoryczną, rytm dobowy snu i czuwania oraz na inne procesy metaboliczne [publikacja 5]. Leptyna jako adipokina prozapalna odgrywa również ważną rolę w procesach zapalnych, immunologicznych oraz prawdopodobnie w onkogenezie [publikacja 5]. Powszechne występowanie receptorów leptynowych w organizmie człowieka pozwala zrozumieć zainteresowanie rolą tego hormonu w patogenezie niektórych chorób, które przedstawiono w tabeli 3.



Rycina 12. Molekularny mechanizm ośrodkowego działania leptyny

Tabela 3. Stężenie leptyny w krwi u ludzi z niektórymi chorobami.

Choroba	Leptyna	Piśmiennictwo
Nieswoiste zapalenia jelit	obniżone	Karmiris i wsp. 2006 [82]
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (zaostrenie)	podwyższone	Tuzun i wsp. 2004 [83]
Reumatoidalne zapalenie stawów	podwyższone	Otero i wsp. 2006 [84]
Reumatoidalne zapalenie stawów	odwrotna korelacja między zapaleniem a stężeniem leptyny	Popa i wsp. 2005 [85]
Reumatoidalne zapalenie stawów	bez zmian	Anders i wsp. 1999 [86] Popa i wsp. 2009 [87]
Posocznica	podwyższone	Bornstein i wsp. 1998 [88]
Posocznica	bez zmian	Carlsion i wsp. 1999 [89]
Zespół policyklicznych jajników	podwyższone	Marciniak i wsp. 2009 [90]
AIDS	obniżone	Ballinger i wsp. 1998 [91]
Gruźlica	obniżone	Van Crevel i wsp. 2002 [92]
Toczeń układowy	podwyższone	Garcia-Gonzales i wsp. 2002 [93]
Rak jelita grubego	podwyższone	Guadagni i wsp. 2009 [94]
Niewydolność przewlekła serca (z wyniszczeniem)	obniżone	Araujo i wsp. 2009 [95]
Ostre zapalenie trzustki	podwyższone	Konturek i wsp. 2002 [96]
Ostre zapalenie trzustki	podwyższone, ale nie koreluje z ciężkością choroby	Tukiainen i wsp. 2006 [97]
Ostre zapalenie trzustki	podwyższone	Schaffler i wsp. 2007 [98]
Przewlekłe zapalenie trzustki	obniżone	Adrych i wsp. 2007 [publikacja1]
Przewlekłe zapalenie trzustki	obniżone ale nieznamienne statystycznie	Midha i wsp. 2007 [99]
Przewlekłe zapalenie trzustki i rak trzustki	obniżone	Pezzilli i wsp. 2010 [100]
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki	podwyższone	

*stężenie leptyny oznaczono na ogół w surowicy, a czasami w osoczu

Ponadto leptyna hamuje apoptozę wątrobowych komórek gwiaździstych, które odgrywają kluczową rolę w procesie fibrogenezy [72]. Komórki gwiaździste, zarówno wątrobowe jak i trzustkowe są podobne pod względem strukturalnym i funkcjonalnym. To podobieństwo sugeruje, że leptyna może również hamować apoptozę TKG, a pośrednio wpływać na proces włóknienia trzustki w przebiegu PZT (stymulować

przy wysokich stężeniach). Biorąc pod uwagę te właściwości leptyny (działanie prozapalne i działanie antyapoptotyczne w stosunku do komórek gwiaździstych) oraz jej rolę w regulacji łaknienia i kontroli masy ciała (w tym masy tkanki tłuszczowej), wydawało się zasadne zbadanie stężenia leptyny w surowicy chorych na PZT.

1.4. Adiponektyna i jej rola w niektórych stanach patologicznych

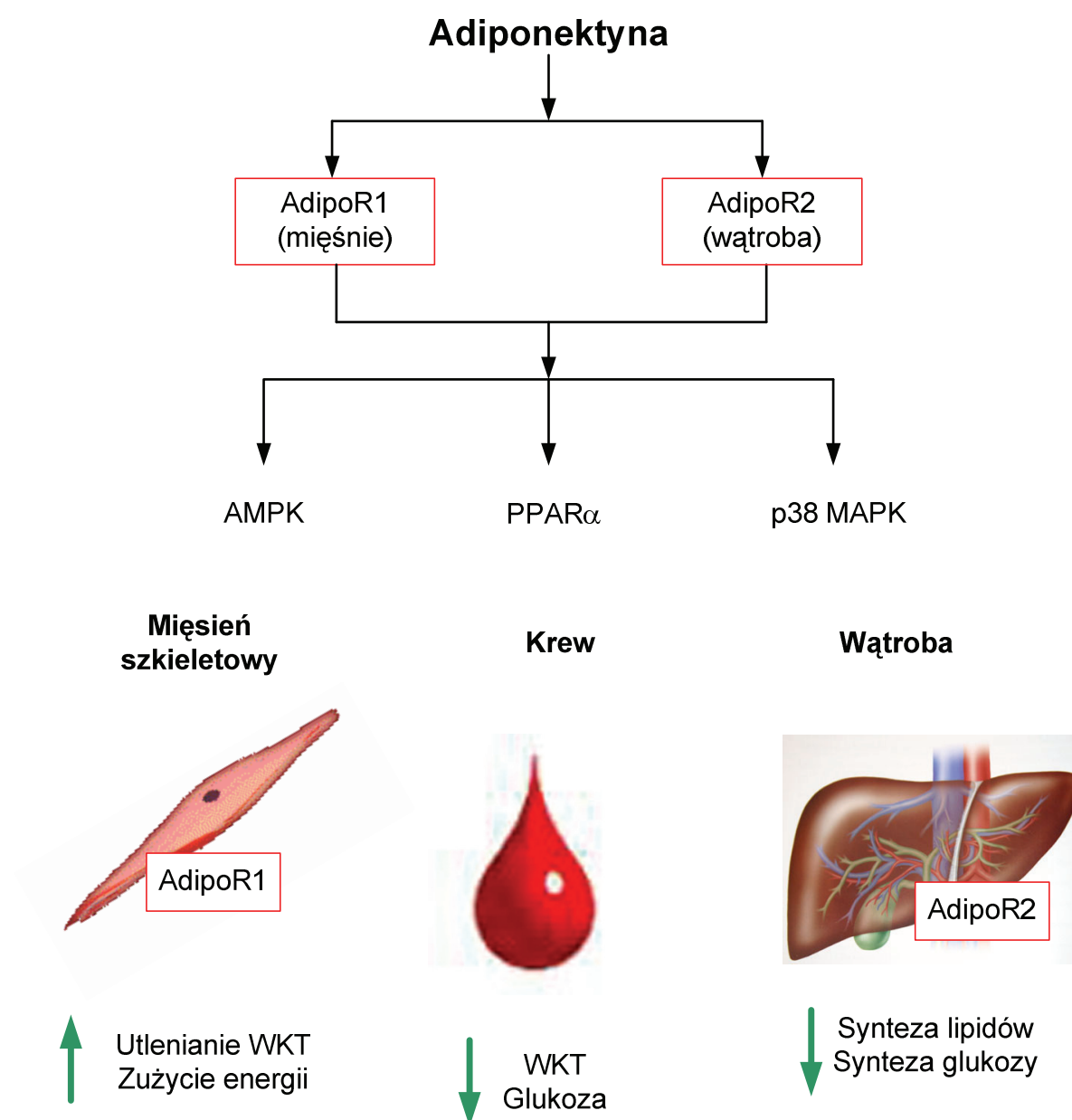
Kolejną adipokiną wzbudzającą duże zainteresowanie klinicystów jest adiponektyna. Do tej pory opisano szereg chorób, w przebiegu których dochodzi do znacznych zmian w stężeniu adiponektyny we krwi (Tabela 4).

Znaczenie kliniczne adiponektyny jest związane z jej działaniem: a) przeciwzapalnym, b) przeciwcukrzycowym, c) zwiększającym wrażliwość na insulinę, d) przeciwmiażdżycowym, a także e) przeciwnowotworowym. Adiponektyna została odkryta tuż po wykryciu leptyny niezależnie przez 4 zespoły badawcze. Z tego względu nazywana była początkowo: Adipo Q, ACRP 30, GBP 22, apM1 [118-121]. U ludzi jest kodowana przez gen umiejscowiony na chromosomie 3q27. Adiponektyna jest białkiem zbudowanym z 244 aminokwasów, wydzielanym specyficznie przez adipocyty [122]. Adiponektyna działa poprzez wiązanie się z receptorem błonowym (AdipoR) [107].

W mięśniach szkieletowych występuje AdipoR1, a przyłączenie do niego adiponektyny, prowadzi do zwiększonego zużycia (utleniania) wolnych kwasów tłuszczowych. Z kolei w wątrobie występuje AdipoR2, do którego przyłączenie adiponektyny powoduje zmniejszoną syntezę kwasów tłuszczowych (lipogenezy) i glukozy (glukoneogenezy). Stymulacja tych receptorów powoduje aktywację wielu ścieżek sygnalizacyjnych między innymi ścieżek w których zaangażowane są kinazy p38MAP, receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów (PPAR α) oraz kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK) [123]. W wyniku działania adiponektyny na wątrobę i mięśnie szkieletowe dochodzi do obniżenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi (ryc. 13).

Działanie przeciwzapalne adiponektyny oraz ujemna korelacja pomiędzy stężeniem adiponektyny we krwi a BMI (jak również masą ciała i masą tkanki tłuszczowej) stały się inspiracją do przeprowadzenia badań nad stężeniem adiponektyny w surowicy chorych na PZT. Kolejną przesłanką uzasadniającą podjęcie badań nad stężeniem adiponektyny w surowicy chorych na PZT były następujące fakty: a) chorzy na

przewlekłe zapalenie trzustki częściej umierają na choroby układu krążenia z powodu powikłań związanych z nadużywaniem alkoholu i paleniem tytoniu niż na powikłania związane bezpośrednio z przewlekłym zapaleniem trzustki; b) adiponektyna jest adipokiną, korzystnie wpływającą na układ sercowo-naczyniowy. Stąd ewentualnie obniżenie stężenia adiponektyny we krwi chorych na PZT, mogłoby częściowo tłumaczyć zwiększoną umieralność chorych na powikłania sercowo-naczyniowe.



Rycina 13. Molekularny mechanizm działania adiponektyny oraz jej wpływ na stężenie glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych we krwi.

Tabela 4. Stężenie adiponektyny w krwi w niektórych chorobach u ludzi.

Choroba	Stężenie adiponektyny	Piśmiennictwo
Nieswoiste zapalenia jelit	podwyższone	Karmiris i wsp. 2006 [82]
Reumatoidalne zapalenie stawów	podwyższone	Popa i wsp. 2009 [87]
Niewydolność przewlekła serca (z wyniszczeniem)	podwyższone	Araujo i wsp. 2009 [95]
Choroba niedokrwienna serca	obniżone	Kumada i wsp. 2003 [101]
Ostry zespół wieńcowy	obniżone	Nakamura i wsp. 2003 [102]
Nadciśnienie tętnicze	obniżone	Ohashi i wsp. 2006 [103]
Dyslipidemia	obniżone	Cnop i wsp. 2003 [104]
Zespół metaboliczny	obniżone	Ryo i wsp. 2004 [105]
Cukrzyca typ 2	obniżone	Hotta i wsp. 2000 [106]
Otyłość	obniżone	Nishida i wsp. [107]
Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby	obniżone	Musso i wsp. 2005 [108], Krawczyk i wsp. 2009 [109]
Rak gruczołu piersiowego	obniżone	Tworoger i wsp. 2007 [110]
Rak jelita grubego	obniżone	Wei i wsp. 2005 [111]
Rak żołądka	obniżone	Ishikawa i wsp. 2005 [112]
Rak prostaty	obniżone	Goktas i wsp. 2005 [113]
Marskość wątroby	podwyższone	Tietge i wsp. 2004 [114]
Zespół nerczycowy	podwyższone	Zoccali i wsp. 2003 [115]
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby typu 1	podwyższone	Durazzo i wsp. 2009 [116]
Przewlekłe zapalenie trzustki	bez zmian	Adrych i wsp. 2008 [publikacja 2]
Ostre zapalenie trzustki	obniżone	Sharma i wsp. 2009 [117]

*stężenie leptyny oznaczono na ogół w surowicy, a czasami w osoczu

1.5. Rezystyna i jej rola w niektórych procesach patologicznych

Rezystyna jest również adipokiną prozapalną. Została odkryta w 2000 roku przez 3 niezależne zespoły badawcze i opisana jako czynnik działający antagoniście do insuliny (*resistance to insulin*), FIZZ3 (*found in inflammatory zone*), ADSF (*adipocyte secreted factor*) [124,125]. Należy ona do prozapalnych białek z rodziny RELMs (*resistin-like molecules*). Jest białkiem zbudowanym ze 108 aminokwasów, bogatym w cysteinę, kodowanym przez gen *RETN* na chromosomie 19 [125]. U ludzi ekspresja tego genu zachodzi przede wszystkim w tkance tłuszczowej. Ponadto wykryto mRNA rezystyny także w monocytach i makrofagach, łożysku, komórkach wysp trzustkowych i w płynie maziowym [126-128]. Molekularny mechanizm działania re-

zystyny nie jest znany. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że rezystyna reguluje metabolizm węglowodanów i lipidów w wątrobie, mięśniach szkieletowych i w tkance tłuszczowej oraz hamuje adipogenezę. Wywiera również działanie prozapalne. Za prozapalnym działaniem rezystyny przemawia istotny wzrost stężenia tego adipohormonu w niektórych chorobach, oraz hamowanie jego syntezy przez leki przeciwzapalne [126,129-142].

Tabela 5. Podwyższone stężenie rezystyny w krwi w niektórych chorobach u ludzi.

Choroba	Piśmiennictwo
Nieswoiste zapalenia jelit	Karmiris i wsp. 2006 [82]
Ostre zapalenie trzustki	Schaffler i wsp. 2007 [98]
Miażdżyca	Reilly i wsp. 2005 [132]
Cukrzyca	Schaffler i wsp. 2004 [133]
Niewydolność serca	Takeishi i wsp. 2007 [134]
NASH	Pagano i wsp. 2006 [135]
Reumatoidalne zap. stawów	Toussirost i wsp. 2007 [136]
Ostre zapalenie trzustki	Leśniowski i wsp. 2007 [137] Leśniowski i wsp. 2010 [138]
Przewlekłe zapalenie trzustki	Adrych i wsp. 2009 [publikacja 3]
Niewydolność nerek	Filippidis i wsp. 2005 [139] Diez i wsp. 2005 [140]
Alergiczny nieżyt nosa	Hsueh i wsp. 2009 [141]
Choroba Behcet'a	Yalcindag i wsp. 2008 [142]

*stężenie leptyny oznaczono na ogół w surowicy, a czasami w osoczu

Prozapalne działanie rezystyny skłoniło mnie do zbadania stężenia także tej adipokiny w surowicy chorych na PZT.

1.6. Transformujący czynnik wzrostu β i jego rola w przewlekłym zapaleniu trzustki

Transformujący czynnik wzrostu β (TGF β) należy do rodziny polipeptydowych, dimerycznych czynników wzrostu [143]. Do rodziny tej należą również aktywiny (*activins*), morfogenetyczne białka kości (BMP) oraz czynniki wzrostu i różnicowania (GDF) [143]. Biologiczne aktywnymi formami tej rodziny są dimery o masie cząsteczkowej 12-15 kDa, głównie połączone przez pojedyncze wiązania dwusiarczkowe [144]. Czynniki z rodziny TGF β regulują proliferację, różnicowanie oraz apoptozę

komórek [144]. Odgrywają również ważną rolę w rozwoju embrionalnym. Molekularny mechanizm działania TGF β polega na wiązaniu się z receptorem błonowym typu I lub II, wykazującym aktywność kinazy białkowej serynowo/treoninowej [145]. TGF β jest produkowany przez większość komórek w formie nieczynnej, połączonej z białkiem LAP (*latency associated protein*). Transformujący czynnik wzrostu jest silnym mediatorem włóknienia [146]. Ponadto TGF β odgrywa istotną rolę w wielu innych fizjologicznych i patologicznych procesach m.in. angiogenezie, regulacji odporności, zapaleniu, karcynogenezie oraz w gojeniu ran [144,147]. TGF β -1 nie tylko stymuluje produkcję składników macierzy pozakomórkowej, ale również zapobiega jej degradacji poprzez stymulację produkcji inhibitorów metaloproteinaz [55]. Zwiększona produkcja TGF β -1 powiązana jest z zaburzeniami immunologicznymi, które występują w schorzeniach autoimmunologicznych, nowotworowych, w stanach zwiększonej wrażliwości na zakażenia, zwłaszcza oportunistyczne oraz w chorobach przebiegających ze zwiększonym włóknieniem [144]. Włóknienie trzustki jest charakterystyczną cechą PZT, a różne mediatory zapalne uwalniane przez komórki zapalne i płytki krwi stymulują produkcję macierzy pozakomórkowej oraz cytokin przez aktywne komórki gwiaździste. Receptory czynnika transformującego wzrost TGF β 1R i TGF β 2R są obecne w aktywnych komórkach gwiaździstych trzustki. Sugeruje to, że produkcja macierzy pozakomórkowej jest regulowana przez TGF β .

TGF β -1 w trzustce pobudza aktywację komórek gwiaździstych oraz produkcję białek macierzy pozakomórkowej (fibronektyny, kolagenu, proteoglikanów) [55]. Ponadto TGF β -1 zwiększa syntezę czynników wzrostu tkanki łącznej (CTGF) w hodowli komórek gwiaździstych szczurów, które z kolei pobudzają proliferację komórek gwiaździstych oraz syntezę kolagenu [148]. Istotną rolę TGF β -1 we włóknieniu trzustki potwierdzają badania doświadczalne przeprowadzone na zwierzętach, u których zaobserwowano zmniejszanie włóknienia trzustki po zablokowaniu ścieżki sygnałowej stymulowanej przez TGF β -1 [146]. Opisano nadprodukcję TGF β w różnych stanach patologicznych jak: marskość wątroby, kłębuszkowe zapalenie nerek, choroby przebiegające z włóknieniem w płucach, sklerodermia, kardiomiopatia, choroba Crohna a także w przewlekłym zapaleniu trzustki [144]. Obserwacja zachowania się stężenia adipokin prozapalnych (leptyny i rezystyny) oraz przeciwzapalnych (adiponektyny), pośrednio wpływających na proces fibrogenezy, nasunęła pomysł zbadania stężenia TGF β -1 w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki [publikacja 4].

1.7. Płytkowy czynnik wzrostu i jego rola w przewlekłym zapaleniu trzustki

Kolejnym czynnikiem odgrywającym ważną rolę w procesie patologicznego włóknienia narządów jest płytkowy czynnik wzrostu (PDGF). Do tej pory zidentyfikowano 4 formy PDGF, lepiej poznane PDGF-A i PDGF-B oraz mniej poznane PDGF-C i PDGF-D, [149]. Łańcuchy PDGF mogą łączyć się w pięć połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi, dimerycznych izoform: PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC i PDGF DD, [150]. Izoformy PDGF wpływają na czynność komórki poprzez przyłączenie do strukturalnie podobnych dwóch receptorów alfa i beta wykazujących aktywność tyrozynowej kinazy białkowej [151,152]. Przyłączenie PDGF do receptora, powoduje jego dimeryzację a w konsekwencji aktywację. W organizmie człowieka PDGF (różne jego formy) występuje w większości tkanek. W trzustce występują wszystkie izoformy PDGF (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C i PDGF-D) [153,154]. PDGF pobudza wzrost szczególnie komórek tkanki łącznej. U dorosłych sprzyja gojeniu się ran, stymuluje chemotaksję i wzrost wielu rodzajów komórek zaangażowanych w proces gojenia m.in fibroblastów, komórek mięśni gładkich, neutrofilów, makrofagów [144]. Ponadto PDGF reguluje ciśnienie płynu śródmiąższowego [155]. Nadaktywność PDGF została stwierdzona w wielu poważnych schorzeniach, w tym chorobach nowotworowych, miażdżycy oraz chorobach przebiegających z nadmiernym włóknieniem [144,156]. Opisano zaburzoną regulację PDGF-D (wzmożoną produkcję tego czynnika wzrostu) w wielu nowotworach u ludzi np. raku prostaty, płuca, jajnika, mózgu nerki i trzustki [144,157]. Ostatnio wykazano, że zmniejszona produkcja PDGF-D hamuje wzrost komórek i angiogenezę [157]. Obserwacje te potwierdzają istotną rolę PDGF-D w onkogenezie. Biorąc pod uwagę udział PDGF we wzroście i rozwoju różnych komórek tkanki łącznej nie jest zaskakujące, że zwiększona ekspresja PDGF odgrywa rolę we włóknieniu narządowym jak np. w marskości wątroby, kłębuszkowym zapaleniu nerek, mielofibrozie, w włóknieniu płuc i trzustki. Udział PDGF w procesie włóknienia narządów, w tym włóknienia trzustki skłonił mnie do zbadania stężenia tego czynnika w surowicy chorych na PZT.

Podsumowując, przewlekłe zapalenie trzustki jest chorobą charakteryzującą się przewlekłym procesem zapalnym w trzustce, prowadzącym do nieodwracalnego, postępującego włóknienia, zaniku mięszu oraz rozwoju niewydolności narządu. Ponadto w zaawansowanych postaciach PZT postępujące włóknienie gruczołu doprowadza do niedożywienia, z czym wiąże się zmniejszenie masy ciała i masy tkanki tłuszczowej chorych. W świetle powyżej przedstawionych faktów nasuwają się trzy ważne pytania:

1. Jaki wpływ na funkcję wydzielniczą tkanki tłuszczowej ma przewlekłe zapalenie trzustki? Czy ewentualne zmiany w funkcji wydzielniczej tkanki tłuszczowej są skutkiem niedożywienia i utraty masy tkanki tłuszczowej czy też spowodowane są zapalnym procesem chorobowym (zmiany niezależne od utraty masy tkanki tłuszczowej)?
2. Czy ewentualna zmiana funkcji wydzielniczej tkanki tłuszczowej (wzrost lub zahamowanie wydzielania adipokin prozapalnych jak leptyna czy rezystyna oraz przeciwzapalnych jak adiponektyna) może mieć wpływ na przebieg choroby?
3. Czy stężenie czynników wzrostu wpływających na włóknienie trzustki (TGF β -1 i PDGF) jest związane z funkcją wydzielniczą tkanki tłuszczowej, mierzoną stężeniem adipokin w surowicy chorych?

Uzyskanie odpowiedzi na te pytania może mieć duże znaczenie poznawcze. Ponadto nie można wykluczyć praktycznego znaczenia wyników uzyskanych w czasie badań nad stężeniami w surowicy chorych na PZT adipokin i czynników stymulujących włóknienie.

2. CEL BADAŃ

Zasadniczym celem badań, których wyniki stanowią podstawę rozprawy habilitacyjnej, było uzyskanie odpowiedzi na pytania:

- a) Czy przewlekłe zapalenie trzustki jest związane z zaburzeniem funkcji wydzielniczej tkanki tłuszczowej, a w szczególności z wydzielaniem prozapalnych (leptyny i rezystyny) oraz przeciwzapalnych (adiponektyny) adipokin?
- b) Czy ewentualne zaburzenia funkcji wydzielniczej tkanki tłuszczowej u chorych na PZT mogą wpływać na przebieg choroby?
- c) Czy ewentualne zmiany w stężeniu adipokin we krwi chorych na PZT są związane ze zmianami stężenia czynników wzrostowych zaangażowanych w proces włóknienia trzustki (głównie TGF β i PDGF)?

Aby uzyskać odpowiedź na te pytania:

1. Wyselekcjonowano grupę chorych z dobrze udokumentowanym (na podstawie: obrazu klinicznego, ultrasonografii i tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej) przewlekłym zapaleniem trzustki.

2. Oznaczono stężenie leptyny w surowicy chorych z alkoholowym i niealkoholowym przewlekłym zapaleniem trzustki oraz u zdrowych ochotników.

3. Oznaczono stężenie adiponektyny w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz dokonano analizy zależności pomiędzy stężeniem leptyny i adiponektyny (adipokin o przeciwnym działaniu na proces zapalny) w surowicy.

4. Oznaczono stężenie rezystyny w surowicy u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz u zdrowych ochotników.

5. Oznaczono stężenie w surowicy czynników wzrostu (TGF β i PDGF) wpływających na proces fibrogenezy oraz markerów włóknienia trzustki (lamininy i kwasu hialuronowego) u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz u zdrowych ochotników.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

Badania kliniczne przeprowadzono w Katedrze i Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki potwierdzonym w badaniach obrazowych, a w przypadkach wątpliwych badaniem histopatologicznym (ryc. 1-11). Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy, u których nie stwierdzono chorób przewlekłych. Nikt ze zdrowych ochotników nie zgłaszał objawów sugerujących choroby trzustki. Badania biochemiczne (stężenie adipokin i czynników wzrostu w surowicy chorych) przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKEBN/766/2005, NKEBN/428/2009-2010).

Charakterystykę objawów klinicznych oraz parametrów biochemicznych krwi badanych pacjentów przedstawiono w pracach: 1) **Adrych K.** i współpracownicy: *Decreased serum leptin concentration in patients with chronic pancreatitis. Pancreas* 2007, 34, 417-422; 2) **Adrych K.** i współpracownicy: *Serum adiponectin and leptin concentrations in patients with chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. Pancreas*. 2008, 36, 120-124; 3) **Adrych K.** i współpracownicy: *Increased serum resistin concentration in patients with chronic pancreatitis. Possible cause of pancreatic fibrosis. J. Clin. Gastroenterol.* 2009, 43, 63-68), które są podstawą rozprawy habilitacyjnej. Przykładowe wyniki badań: histopatologicznych, rentgenowskich jamy brzusznej, USG jamy brzusznej, TK jamy brzusznej, MRCP oraz ECPW badanych pacjentów przedstawiono na rycinach 1-11.

3.2. Metody

Stosowane metody oraz używane odczynniki i materiały laboratoryjne opisano w pracach doświadczalnych, które są podstawą rozprawy habilitacyjnej: 1) **Adrych K.** i współpracownicy: *Decreased serum leptin concentration in patients with chronic pancreatitis. Pancreas* 2007, 34, 417-422; 2) **Adrych K.** i współpracownicy: *Serum adiponectin and leptin concentrations in patients with chronic pancreatitis of alcoholic*

and nonalcoholic origin. Pancreas 2008, 36, 120-124; 3) Adrych K. i współpracownicy: Increased serum resistin concentration in patients with chronic pancreatitis. Possible cause of pancreatic fibrosis. J. Clin. Gastroenterol. 2009,43,63-68; 4) Adrych K.: Increase in transforming growth factor β -1, laminin, and hyaluronic acid serum concentrations in advanced chronic pancreatitis. Gastroenterol. Pol. 2010,17, 98-102.

Stężenie PDGF-BB w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oznaczono według instrukcji podanej przez producenta zestawu do oznaczania tego czynnika wzrostu (User Manual 2009, RayBio Human PDGF-BB ELISA Kit Protocol, RayBiotech., Inc.).

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW

4.1. Stężenie leptyny w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki

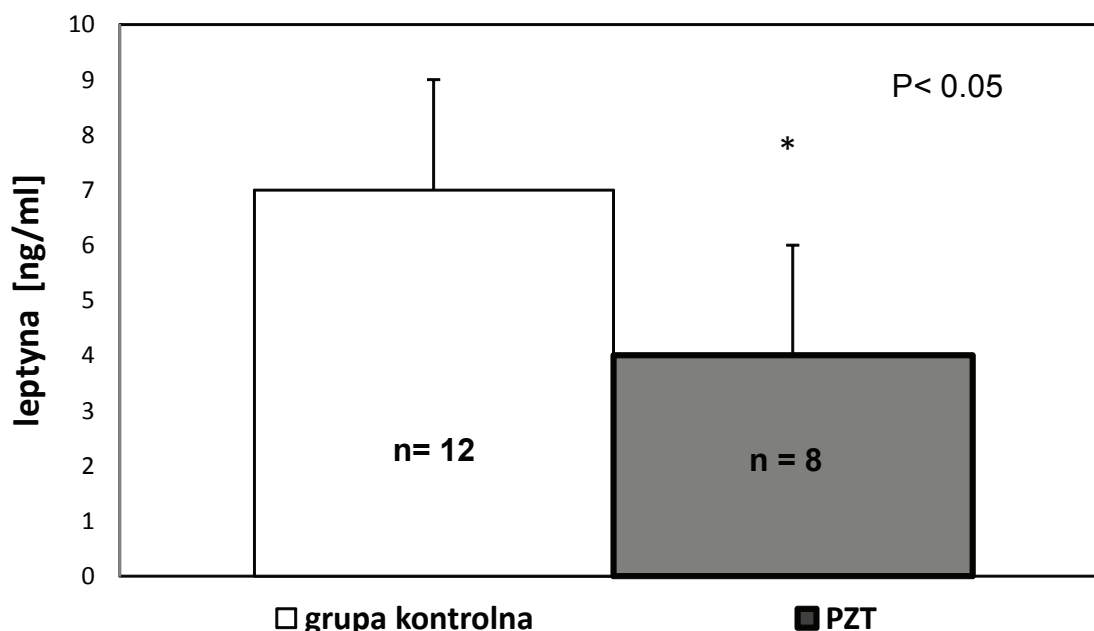
W badaniach przeprowadzonych u dorosłych mężczyzn po raz pierwszy stwierdzono statystycznie istotne niższe stężenie leptyny w surowicy u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników [publikacja 1]. Po wyodrębnieniu chorych z zaostrzeniem i bez zaostrzenia PZT nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w stężeniach leptyny w obu grupach [publikacja 1]. Nie znaleziono również korelacji między aktywnością amylazy w surowicy i w moczu a stężeniem leptyny w surowicy oraz aktywnością lipazy, stężeniem CRP a stężeniem leptyny w surowicy chorych na PZT [publikacja 1]. Jak już wspomniano, stężenie leptyny w surowicy zależy od masy tkanki tłuszczowej i zwiększa się wraz ze wzrostem BMI (body mass index). Chorzy na PZT mają na ogół niedobór masy ciała. Można więc było przypuszczać, że obniżona masa tkanki tłuszczowej jest główną przyczyną zmniejszonego stężenia leptyny w surowicy. Jednak uzyskane wyniki wskazują, że chorzy na PZT z porównywalnym BMI w stosunku do grupy kontrolnej mieli także statystycznie istotnie niższe stężenie leptyny w surowicy [publikacja 1]. Wyniki te wskazują, że obniżenie stężenia leptyny u chorych na PZT nie zależy wyłącznie od obniżenia masy ciała (masy tkanki tłuszczowej), a jest przynajmniej częściowo związane z procesem chorobowym (procesem zapalnym). Ze względu jednak na stosunkowo niewielką grupę badanych chorych wyniki te należy interpretować bardzo ostrożnie. Stwierdzono również niższe stężenie insuliny w surowicy chorych na PZT [publikacja 1]. To sugeruje, że jedną z przyczyn obniżonego stężenia leptyny w surowicy chorych na PZT, może być obniżenie stężenia insuliny. Najprawdopodobniej obniżenie stężenia leptyny jest zjawiskiem wtórnym do PZT, a wiele czynników współdziała ze sobą doprowadzając do obniżania ekspresji genu leptyny w tkance tłuszczowej, a w konsekwencji do obniżenia jej stężenia we krwi. Jednym z czynników, oprócz wspomnianych już insuliny i obniżonego BMI, może być unikanie spożywania pokarmu wynikające z lęku przed bólem brzucha. Wiadomo bowiem, że ograniczenie spożycia pokarmu, powoduje obniżenie stężenia leptyny we krwi [158]. Spożycie alkoholu (zasadnicza przyczyna PZT) zwiększa leptynemię [159]. Zatem jest mało prawdopodobne, że u chorych z alkoholową przyczyną prze-

wlekłego zapalenia trzustki, alkohol jest czynnikiem powodującym obniżenie stężenia leptyny we krwi. Potwierdzeniem tego, że alkohol nie jest bezpośrednim czynnikiem powodującym obniżenie stężenia leptyny u chorych na PZT są wyniki przedstawione w pracy własnej [publikacja 2], w której wykazano obniżenie stężenia leptyny w surowicy chorych z idiopatyczną postacią PZT.

Niezależnie od mechanizmu prowadzącego do obniżonego stężenia leptyny w surowicy chorych na PZT, nasuwa się pytanie czy obniżone stężenie leptyny w surowicy ma wpływ na progresję PZT? W badaniu przeprowadzonym w Indiach przez Midha i wsp. [99] u osób z idiopatycznym PZT stwierdzono również niższe stężenie leptyny we krwi (aczkolwiek nieistotne statystycznie). Zatem tendencja do niższych wartości leptynemii u chorych na PZT jest dość podobna, w badaniach naszych oraz w badaniu przeprowadzonym przez Midha i współpracowników [99]. Ostatnio publikowane dane sugerują, że stężenie leptyny w surowicy może być markerem różnicującym autoimmunologiczne zapalenie trzustki od innych przewlekłych zapaleń oraz nowotworów trzustki [100]. Zakładając, że leptyna jest adipokina prozapalną (inaczej mówiąc adipocytokina), można przypuszczać, że obniżenie jej stężenia we krwi może być korzystne dla przebiegu PZT. Sugestia ta jest jednak niespójna z obserwacjami sugerującymi, że w OZT leptyna może pełnić funkcję ochronną w stosunku do trzustki [160,161]. Być może, że wpływ leptyny na trzustkę w OZT i PZT jest odmienny, a odmienność ta wynika z różnego przebiegu obu tych chorób. Problemem jest również wpływ obniżonego stężenia leptyny we krwi na łaknienie chorych na PZT. Teoretycznie obniżone stężenie leptyny we krwi powinno stymulować łaknienie i zapobiegać utracie masy ciała i masy tkanki tłuszczowej. Tak jednak nie jest. Wydaje się, że u chorych na PZT dochodzi do zaburzeń w działaniu systemu leptyna - neuropeptyd Y (inne neuropeptydy). Niewykluczone, że w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki dochodzi do obniżenia wrażliwości podwzgórza na leptynę. Mówiąc precyzyjniej, niskie stężenie leptyny nie stymuluje syntezy NPY u chorych na PZT. Sugestia ta wymaga jednak dalszych badań, głównie na zwierzęcym modelu doświadczalnym.

Krótko przedstawione powyżej wyniki badań [publikacja 1] dotyczyły stężenia leptyny w surowicy mężczyzn (gdyż zdecydowana większość chorych na PZT w naszej populacji, podobnie jak w innych badanych populacjach, to mężczyźni). Podobne badania (nie publikowane do tej pory) przeprowadziłem na małej grupie kobiet.

Wyniki przedstawione na rycinie 14 wskazują, że podobnie jak u mężczyzn, również u kobiet chorych na PZT dochodzi do obniżenia stężenia leptyny w surowicy.



Rycina 14. Stężenie leptyny w surowicy kobiet chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz w grupie kontrolnej.

4.2. Stężenie adiponektyny w surowicy u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki

W badaniach przeprowadzonych u 54 mężczyzn chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz u 16 zdrowych ochotników nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu adiponektyny w surowicy u chorych i zdrowych [publikacja 2]. Nie stwierdzono również, co było dużym zaskoczeniem, zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny we krwi a BMI chorych na PZT [publikacja 2]. Stwierdzono natomiast statystycznie istotne obniżenie stężenia leptyny w surowicy chorych na PZT, niezależnie od przyczyny choroby (alkoholowa czy idiopatyczna) [publikacja 2]. Wskaźnik stężenia adiponektyna/leptyna był znacząco wyższy zarówno u chorych z alkoholową jak i niealkoholową przyczyną PZT, w porównaniu z osobami zdrowymi [publikacja 2]. Ponieważ adiponektyna jest adipokiną o działaniu przeciwzapalnym zaś leptyna prozapalnym wzrost wskaźnika adiponektyna/leptyna może być korzystny dla przebiegu cho-

roby (ogólne działanie przeciwzapalne). Ponadto nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny, leptyny i insuliny w surowicy chorych a stopniem zaawansowania choroby [publikacja 2]. Nie stwierdzono również aby zaostrzenie PZT miało wpływ na stężenie adiponektyny w surowicy. Także nie znaleziono zależności między aktywnością amylazy w surowicy, aktywnością amylazy w moczu, aktywnością lipazy, stężeniem CRP, a stężeniem adiponektyny, leptyny i insuliny w surowicy chorych na PZT, niezależnie od przyczyny choroby [publikacja 2]. Zdecydowana większość chorych na PZT paliła papierosy, a nałóg ten ma wpływ na stężenie adiponektyny we krwi (powoduje obniżenie stężenia adiponektyny). Nie można więc wykluczyć, że palenie papierosów „zapobiega” oczekiwanemu wzrostowi stężenia adiponektyny u osób z niskim BMI, charakterystycznym dla chorych na PZT. Zaskakujący jest również brak zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a stężeniem insuliny w surowicy chorych na PZT. W dotychczasowych badaniach dotyczących różnych stanów fizjologicznych i patologicznych obserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem tych hormonów w surowicy [107]. Jednak Tietge i współpracownicy [114] nie znaleźli związku pomiędzy stężeniem adiponektyny a stężeniem insuliny w surowicy chorych z marskością wątroby. Sugeruje to, iż w patogenezie tych przewlekłych chorób związanych z włóknieniem narządów (PZT i marskość wątroby) biorą udział czynniki „znoszące” korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny w surowicy a BMI oraz stężeniem adiponektyny a stężeniem insuliny w surowicy. W ostatnio opublikowanej pracy Sharma i współpracownicy [117] wykazali, że stężenie adiponektyny w surowicy chorych z OZT jest ujemnie skorelowane z BMI i z dysfunkcją narządów w przebiegu ciężkiego ostrego zapalenia trzustki. Autorzy tej pracy sugerują, że adiponektyna może chronić organizm przed ciężkim przebiegiem OZT.

4.3. Stężenie rezystyny w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki

Schaffer i wsp. [98] stwierdzili podwyższone stężenie rezystyny w ostrym zapaleniu trzustki (OZT). Sugerują oni, że ta prozapalna adipokina może być markerem ciężkości OZT. Podobnie w badaniu przeprowadzonym przez Leśniowskiego i współpracowników [137] wykazano wyższe wartości średniego stężenia rezystyny u chorych z OZT oraz dodatkowo stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem rezystyny

a stężeniem CRP w surowicy chorych. Autorzy ci sugerują, że uzyskane wyniki badań mogą wskazywać na przydatność diagnostyczną pomiaru stężeń w surowicy rezystyny jako wskaźnika ostrej fazy w OZT [137]. Pierwszym doniesieniem w piśmiennictwie światowym dotyczącym stężenia w surowicy rezystyny u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki było badanie własne [publikacja 3], przeprowadzone u 23 mężczyzn chorych na przewlekłe zapalenie trzustki o etiologii alkoholowej (śr. wiek – 44 lata) oraz u 16 zdrowych mężczyzn (śr. wiek – 37 lat). Wszyscy badani palili papierosy. U chorych na PZT określono zaawansowanie choroby wg skali Cambridge na podstawie wyników ECPW (III stopień – 7M, IV stopień – 3M, V stopień – 13M). Wykazano, że stężenie rezystyny w surowicy było znacząco wyższe u chorych na PZT [publikacja 3]. Nie znaleziono zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a stężeniem rezystyny w surowicy chorych na PZT [publikacja 3]. Ponadto stwierdzono niższe stężenie leptyny i insuliny w surowicy. Te obserwacje są zgodne z badaniami Lee i wsp. [162], którzy nie stwierdzili wpływu leptyny na poziom rezystyny. Także nie znaleziono istotnych różnic w stężeniu rezystyny w surowicy u chorych na PZT w zależności od zaostrzenia choroby oraz w zależności od zaawansowania zmian chorobowych [publikacja 3]. Nie znaleziono korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny w surowicy a aktywnością amylazy w surowicy i moczu oraz aktywnością lipazy i stężeniem CRP w surowicy [publikacja 3]. Niektórzy autorzy sugerują, że stężenie rezystyny w surowicy jest dodatnio skorelowane z BMI oraz zawartością tłuszczu w organizmie [163,164]. Inni badacze tego nie potwierdzają [162]. W badanej przez nas grupie chorych na PZT nie znaleziono zależności pomiędzy stężeniem rezystyny w surowicy a BMI [publikacja 3]. Wcześniej opisano, że poziom mRNA rezystyny wzrasta pod wpływem $TNF\alpha$ [165]. Z kolei podwyższone stężenie $TNF\alpha$ stwierdzono w surowicy chorych na PZT [166]. Można więc przypuszczać, że zwiększone stężenie rezystyny u chorych na PZT wynika ze wzmożonej jej syntezy, stymulowanej przez $TNF\alpha$. Nie można jednak wykluczyć innych mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost stężenia rezystyny we krwi chorych na PZT. Jest wysoce prawdopodobne, że rezystyna u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki stymuluje również syntezę $TNF\alpha$. Obecne w trzustce komórki gwiaździste są aktywowane m.in. przez $TNF\alpha$, co w konsekwencji prowadzi do wzmożonej fibrogenezy. Reasumując, można stwierdzić, że wzrost stężenia rezystyny w surowicy chorych na PZT jest zjawiskiem niekorzystnym, ponieważ może stymulować proces fibrogenezy. Z kolei jak wykazano w badaniach nad fibrogenezą w wątrobie, leptyna hamuje apoptozę komó-

rek gwiaździstych i w ten sposób (zwiększając pulę komórek gwiaździstych, które uniknęły apoptozy) prowadzi do nasilenia włóknienia [167]. Można przypuszczać, że podobnie jest w trzustce. Obecne w przestrzeniach okołopęcherzykowych trzustki komórki gwiaździste przekształcają się po aktywacji w miofibroblasty zdolne do produkcji kolagenu. Zatem zmniejszenie stężenia leptyny u chorych na PZT, przyczynia się do zwiększonej apoptozy komórek gwiaździstych trzustki. Zwiększona apoptoza komórek gwiaździstych skutkuje zmniejszoną ich liczbą, a w konsekwencji mniej nasilonym procesem fibrogenezy. Sugeruje to, że zmiana stężeń rezystyny i leptyny w surowicy chorych na PZT, może odgrywać istotną rolę w procesie włóknienia w trzustce.

4.4. Stężenie transformującego czynnika wzrostu β -1, lamininy i kwasu hialuronowego w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki

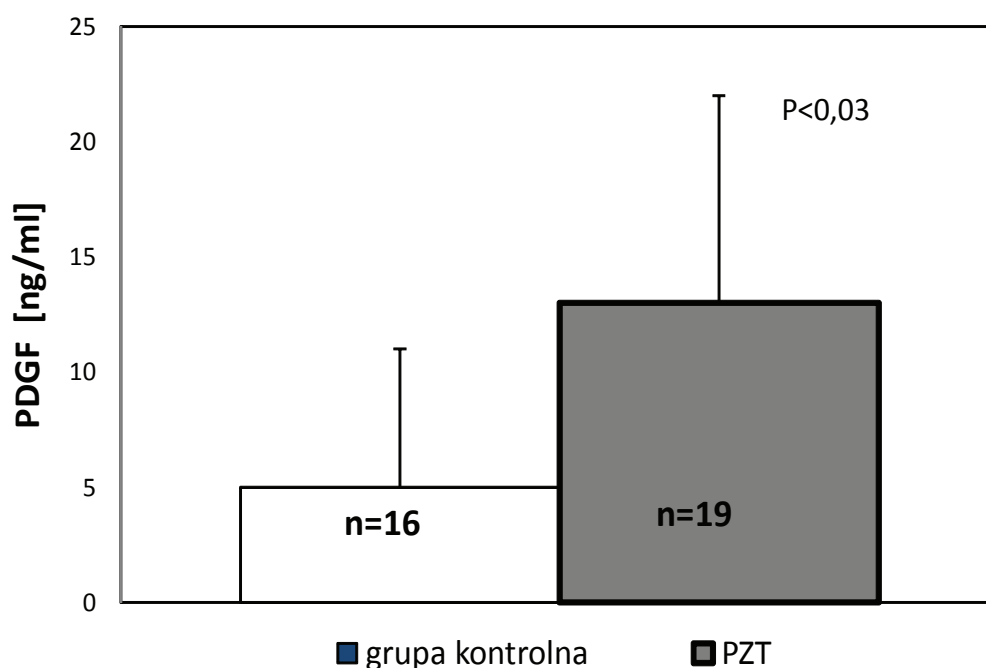
Publikowane do tej pory wyniki badań sugerowały, że TGF β -1 jest ściśle związany z rozwojem włóknienia trzustki w procesie jej przewlekłego zapalenia [45,168-174]. Wydawało się więc zasadne zbadanie stężenia TGF β -1 oraz markerów włóknienia narządów (kwasu hialuronowego i lamininy) w surowicy chorych na PZT. W celu stworzenia jednorodnej grupy badanej, spośród chorych na przewlekłe zapalenie trzustki wyodrębniono grupę 23 mężczyzn w wieku 32-66 lat (średni wiek 44 lata) z alkoholową etiologią choroby, bez objawów marskości wątroby [publikacja 4]. Wszyscy palili papierosy, a stopień zaawansowania zmian w trzustce określono na podstawie oceny pankreatogramu według klasyfikacji Cambridge. Większość pacjentów zakwalifikowanych do badania miało zaawansowane zmiany w trzustce (5 stopień – 13 osób, 4 stopień – 3 osoby, 3 stopień – 7 osób) [publikacja 4]. Podstawowe parametry laboratoryjne i antropometryczne zostały opisane wcześniej [publikacje 1 i 2]. Zgodnie z oczekiwaniem, u chorych na PZT stwierdziliśmy wyższe stężenia TGF β -1, lamininy oraz kwasu hialuronowego w surowicy niż w grupie kontrolnej [publikacja 4]. Przeprowadzona analiza czynników, które teoretycznie mogłyby być powiązane ze zwiększonym stężeniem kwasu hialuronowego i lamininy wykazała dodatnią korelację zarówno pomiędzy kwasem hialuronowym jak i lamininą, a aktywnością amylazy w moczu oraz stężeniem lamininy a aktywnością amylazy w surowicy.

Jednak mała liczebność badanej grupy nie pozwala na wyciąganie jednoznacznych wniosków, chociażby takich czy zaostrzenie choroby jest związane ze wzrostem stężenia lamininy i/lub kwasu hialuronowego w surowicy. Z tego samego powodu trudno odpowiedzieć na pytanie czy podwyższone stężenie TGF β -1 zależy od stopnia ciężkości zmian w trzustce, ponieważ większość chorych miało zaawansowaną chorobę. Z powodu istotnej roli TGF β -1 w aktywacji komórek gwiaździstych i produkcji kolagenu (co prowadzi do włóknienia narządowego) zdecydowałem się zbadać czy zwiększenie stężenia TGF β -1 jest ściśle związane z wzrostem produkcji lamininy i kwasu hialuronowego u chorych z zaawansowaną postacią PZT. Jednak przeprowadzona wieloczynnikowa analiza statystyczna nie wykazała związku pomiędzy stężeniem TGF β -1, a stężeniem lamininy oraz stężeniem TGF β -1 a stężeniem kwasu hialuronowego w surowicy chorych na PZT [publikacja 4]. Uzyskane w naszym ośrodku wyniki, które jednoznacznie wskazują, że stężenie TGF β -1 w surowicy chorych na PZT jest znacząco wyższe u pacjentów z zaawansowaną postacią PZT są zgodne z badaniami przeprowadzonymi przez Yasuda i współpracowników [175] oraz Ito [176]. W badaniach przeprowadzonych przez Casini i współpracowników [177] u pacjentów z alkoholowym PZT wykazano wzrost poziomu mRNA dla TGF β -1 w komórkach nabłonkowych trzustki, w komórkach zapalnych i w TKG. We wcześniej publikowanych pracach opisano, że TGF β -1 sprzyja włóknieniu trzustki nie tylko przez zwiększoną produkcję kolagenu, ale również przez blokowanie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej [55]. Ponadto TGF β -1 zwiększa syntezę czynników wzrostu tkanki łącznej (CCN2) w hodowli komórek gwiaździstych u szczurów, a które z kolei pobudzają proliferację komórek gwiaździstych oraz syntezę kolagenu [148]. Istotną rolę TGF β -1 we włóknieniu trzustki potwierdzają badania doświadczalne przeprowadzone na zwierzętach, w których zaobserwowano zmniejszanie włóknienia trzustki u szczurów po zablokowaniu ścieżki sygnałowej stymulowanej przyłączeniem TGF β -1 do receptora [146]. Co więcej, zgodne z wynikami uzyskanymi w naszym ośrodku Lohr i wsp. opisali podwyższenie markerów macierzy pozakomórkowej (lamininy i kwasu hialuronowego) powiązane z rozwojem włóknienia w trzustce [178]. Odmienne wyniki przedstawili Adler i współpracownicy [179], którzy nie zaobserwowali wzrostu kwasu hialuronowego i lamininy w przewlekłym zapaleniu trzustki. Jednakże te różnice mogą wynikać z faktu, iż w badaniu tym uczestniczyło tylko 5 pacjentów z zaostrzeniem PZT. Ponadto wpływ mogły mieć też inne czynniki jak np.: stopień zaawansowania choroby, palenie papierosów czy spożywanie alkoholu etylowego. Zarówno Adler i

współpracownicy [179] jak i Lohr i współpracownicy [180] wykazali wzrost składników macierzy pozakomórkowej w ostrym zapaleniu trzustki. W badaniu wykonanym w naszym ośrodku nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami lamininy i kwasu hialuronowego w surowicy chorych a stopniem zaawansowania przewlekłego zapalenia trzustki [publikacja 4]. Te wyniki są podobne do uzyskanych wcześniej przez Dominguez-Munoz i wsp. [181]. Słabą pozytywną korelację [publikacja 4] znaleziono pomiędzy a) stężeniem kwasu hialuronowego i aktywnością amylazy w moczu ($r = 0,4$; $p < 0,05$), b) stężeniem lamininy a aktywnością amylazy w moczu ($r = 0,4$; $p < 0,05$) oraz c) stężeniem lamininy a aktywnością amylazy w surowicy ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Pomimo to wydaje się, że oznaczenie w surowicy następujących parametrów: stężenia TGF β -1, lamininy i kwasu hialuronowego może być przydatne w praktyce klinicznej. Może to być nieinwazyjny test służący do określania włóknienia w trzustce, a tym samym do lepszego monitorowania procesu przewlekłego zapalenia trzustki. Być może w niedalekiej przyszłości znajdzie zastosowanie do monitorowania skuteczności stosowania leków mogących poprawić losy chorych na tą dotychczas nieuleczalną chorobę. Wiadomo bowiem, że badane są leki, które poprzez wpływ na trzustkowe komórki gwiaździste mogą hamować włóknienie w trzustce. Leki te omówiono w publikacji 5.

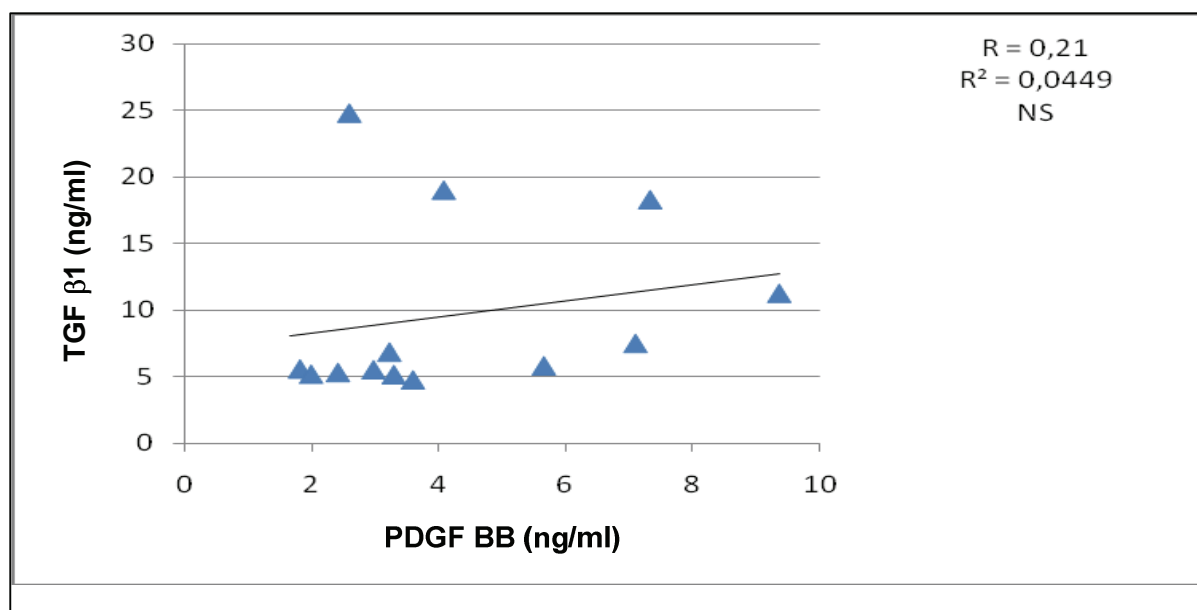
4.5. Stężenie płytkowego czynnika wzrostu w surowicy u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki

Udział PDGF w procesie włóknienia narządów, w tym włóknienia trzustki, obecność wszystkich form PDGF w trzustce oraz stwierdzona nadekspresja PDGF w trzustce pobranej od chorych na PZT [177], skłoniły mnie do zbadania stężenia tego czynnika w surowicy tych chorych. W surowicy chorych na PZT stwierdzono statystycznie znamienne wyższe stężenie PDGF-BB w porównaniu z grupą kontrolną (rycina 15).

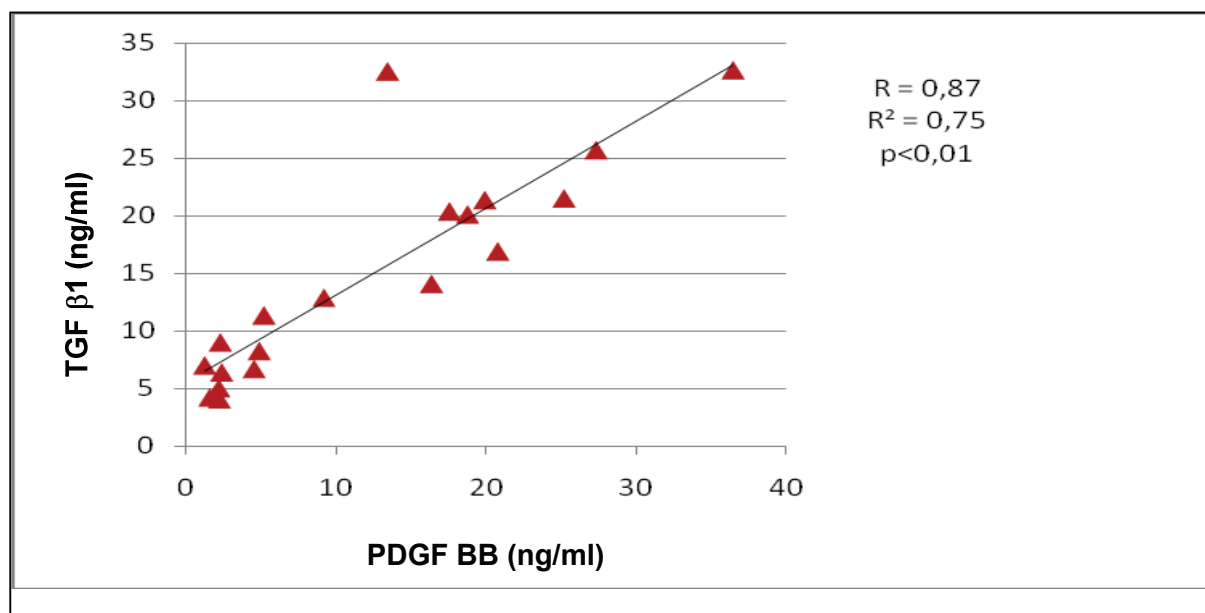


Rycina 15. Stężenie w surowicy płytkowego czynnika wzrostu (PDGF BB) u chorych na PZT oraz w grupie kontrolnej zdrowych ochotników.

Zarówno wyniki uzyskane w naszym ośrodku [przygotowywane do publikacji] jak i prezentowane w pracy opublikowanej przez Casiniego i współpracowników [177] są spójne z wcześniejszymi doniesieniami Eberta i współpracowników [154], którzy wykazali nadekspresję PDGF-B oraz receptora dla PDGF w przewlekłym zapaleniu trzustki u ludzi. Receptory dla płytkowego czynnika wzrostu są obecne w komórkach gwiaździstych trzustki zlokalizowanych wokół włókniejących komórek pęcherzykowych, a także w przestrzeniach pomiędzy przegrodami włóknistymi i zrazikami. Głównym źródłem PDGF-B są zmienione zapalnie komórki mięszu trzustkowego (nabłonkowe i pęcherzykowe). Czynniki te pobudzają komórki gwiaździste w trzustce, zatem ma on istotny wpływ na stymulację włóknienia. W badaniu przeprowadzonym przez Detlefsena w 2008 roku [182] u ludzi z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki stwierdzono, że zarówno trzustkowe komórki gwiaździste, komórki nabłonkowe jak i komórki zapalne mają PDGF-B i jego receptory (PDGF-R α i PDGF-R β) co może sprzyjać włóknieniu w trzustce. Kolejnym potwierdzeniem istotnej roli PDGF w procesie włóknienia trzustki w przebiegu PZT oprócz znacznego jego wzrostu w surowicy jest silna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem TGF β -1 a stężeniem PDGF-B u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki (rycina 16b). Na uwagę zasługuje brak takiej korelacji u osób zdrowych (rycina 16a).



Rycina 16a. Zależność pomiędzy stężeniem transformującego czynnika wzrostu β 1 (TGF β 1) a stężeniem płytkowego czynnika wzrostu (PDGF BB) w grupie kontrolnej.



Rycina 16b. Zależność pomiędzy stężeniem transformującego czynnika wzrostu β 1 (TGF β 1) a stężeniem płytkowego czynnika wzrostu (PDGF BB) u chorych na PZT.

5. Podsumowanie

Wyniki badań opublikowane w ciągu ostatnich kilkunastu lat wskazują, że tkanka tłuszczowa charakteryzuje się dużą aktywnością endokrynną, a wydzielane przez nią adipokiny regulują szereg ważnych procesów w organizmie człowieka. Stężenie adipokin we krwi zależy od masy tkanki tłuszczowej i stanu odżywienia człowieka. Procesy chorobowe przebiegające z zaburzonym odżywianiem i utratą masy tkanki tłuszczowej mogą wpływać na stężenie adipokin we krwi chorego. Z kolei zmiana stężenia adipokin we krwi może wpływać na przebieg choroby.

Wyniki badań przedstawione w niniejszej rozprawie habilitacyjnej dostarczyły nowych informacji o stężeniu adipokin prozapalnych (leptyny i rezystyny) oraz adiponektyny, jako adipokiny przeciwzapalnej w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki u ludzi. Wykazano, że u chorych na PZT zmniejsza się stężenie leptyny w surowicy. Nie stwierdzono natomiast znaczących różnic w stężeniu leptyny w zależności od zaostrzenia choroby. Przyczyny obniżonego stężenia leptyny w surowicy chorych na PZT są prawdopodobnie wielorakie a wśród nich dominują: a) obniżone stężenie insuliny w surowicy, b) upośledzone trawienie, c) zmniejszona masa tkanki tłuszczowej w organizmie chorych. Obniżone stężenie leptyny i insuliny w surowicy obserwowano u chorych z alkoholową jak i niealkoholową przyczyną choroby.

Pomimo, że chorzy na PZT mają obniżony wskaźnik masy ciała i obniżone stężenie insuliny w surowicy, to stężenie adiponektyny w surowicy nie zmienia się u nich w porównaniu z osobami zdrowymi. Dochodzi zatem do zaburzenia wzajemnego powiązania pomiędzy stężeniem adiponektyny a stężeniem insuliny w surowicy chorych oraz stężeniem adiponektyny w surowicy a BMI. Stosunek stężeń adiponektyny i leptyny był znacząco wyższy u chorych na PZT niż w grupie kontrolnej. Ponadto wykazano, że u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki wzrasta stężenie rezystyny w surowicy. Jest wysoce prawdopodobne, że rezystyna u tych chorych stymuluje syntezę czynnika martwicy nowotworów alfa ($\text{TNF}\alpha$), a obecne w trzustce komórki gwiaździste są pobudzane, m.in. przez $\text{TNF}\alpha$, co w konsekwencji może prowadzić do nasilenia włóknienia w trzustce. Zatem można przypuszczać, że wzrost stężenia rezystyny w surowicy u chorych na PZT, jest zjawiskiem niekorzystnym, gdyż może pobudzać proces włóknienia trzustki. Zmniejszenie stężenia leptyny w surowicy chorych na PZT, może działać ochronnie – zmniejszając włóknienie w trzustce. Mimo zmniejszonego stężenia leptyny w surowicy, chorzy nie wykazują wzmo-

żonego apetytu. Może to sugerować, że w trakcie trwania przewlekłego zapalenia trzustki dochodzi do zmniejszenia wrażliwości podwzgórza na leptynę. Ponadto przeprowadzone badania wskazują, że u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki dochodzi do znacznego wzrostu stężenia markerów proliferacji macierzy pozakomórkowej, takich jak kwas hialuronowy oraz laminina. Zaobserwowano także wzrost stężenia TGF β 1 oraz PDGFB. Wyniki tej pracy dostarczyły kolejnych dowodów, na to że TGF β 1 i PDGF odgrywają istotną rolę we włóknieniu trzustki w przebiegu PZT. Ponadto można przypuszczać, że oznaczanie w surowicy stężenia lamininy, kwasu hialuronowego oraz TGF β 1 może mieć znaczenie diagnostyczne w nieinwazyjnym wykrywaniu włóknienia w trzustce. Z przedstawionych powyżej informacji wynika, że jak dotąd ukazało się zaledwie kilka prac dotyczących leptyny, adiponektyny oraz rezystyny w PZT, a wyniki przedstawione w pracach, które są podstawą niniejszej rozprawy habilitacyjnej były pierwszymi doniesieniami w piśmiennictwie światowym. Mają one charakter bardziej poznawczy niż praktyczny. Są one jednak punktem wyjścia do dalszych badań nad stężeniem i rolą adipokin w przewlekłym zapaleniu trzustki. Można jedynie stwierdzić, że jesteśmy na początku drogi wiodącej do ostatecznego wyjaśnienia podstaw molekularnych zagadnień związanych z syntezą, sekrecją i stężeniem głównych adipokin we krwi chorych na PZT oraz z problemem ich ewentualnego znaczenia klinicznego – w szczególności diagnostycznego, a być może terapeutycznego.

6. Wnioski

1. U chorych na przewlekłe zapalenie trzustki stwierdzono obniżone stężenie leptyny w surowicy. Zmiany stężenia leptyny w surowicy są prawdopodobnie niezależne od etiologii PZT. Obniżone stężenie insuliny w surowicy, niedożywienie oraz utrata masy tkanki tłuszczowej w organizmie mogą być przyczyną zmniejszonego stężenia leptyny u tych chorych.
2. U chorych na przewlekłe zapalenie trzustki nie stwierdzono zmian w stężeniu adiponektyny w surowicy, ale wykazano wzrost wartości współczynnika adiponektyna/leptyna. W procesie PZT u chorych dochodzi do zaburzenia wzajemnego sprzężenia pomiędzy stężeniem insuliny a adiponektyny w surowicy oraz stężeniem adiponektyny a BMI (a także masą ciała).
3. U chorych na przewlekłe zapalenie trzustki stwierdzono podwyższone stężenie rezystyny w surowicy, co może być jedną z przyczyn włóknienia w trzustce.
4. Podwyższenie stężenia w surowicy zarówno transformującego czynnika wzrostu β -1 jak i płytkowego czynnika wzrostu potwierdza istotne znaczenie tych czynników w procesie włóknienia trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki.
5. U chorych na przewlekłe zapalenie trzustki stwierdzono w surowicy podwyższone stężenie TGF β -1, lamininy i kwasu hialuronowego, a to może być przydatne w nieinwazyjnym wykrywaniu włóknienia w trzustce.
6. Zmiany stężeń badanych adipokin w surowicy chorych na PZT nie wykazują ścisłego powiązania z zaawansowaniem choroby.

7. PIŚMIENNICTWO

1. O'Reilly D.A., Kingsnorth A.N.: A brief history of pancreatitis. *J. R. Soc. Med.* 2001, 94, 130-132.
2. Sarles H.: Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas* 1991 , 6, 470-474.
3. DiMagno M.J., DiMagno E.P.: Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006, 22, 487-497.
4. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis. In: Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H., eds. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 7th edition. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 2002: 943–969.
5. Sarles H., Johnson C., Saunier J.: Arnette Blackwell, Paris, 1991, 191-195. Chronic pancreatitis. New data and geographical distribution. Arnette Blackwell, Paris, 1991.
6. Levy P., Barthet M., Mollard B.R., Amouretti M., Marion-Audibert A.M., Dyard F.: Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications: A prospective survey in adults attending. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006, 30, 838-844.
7. Andersen B.N., Pedersen N.T., Scheel J., Worning H.: Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982, 17, 247-252.
8. Maydeo A., Soehendra N., Reddy N., Bhandari S.: Endotherapy for chronic pancreatitis with intracanalicular stones. *Endoscopy* 2007, 39, 653-8.
9. Garg P., Tandon R. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004, 19, 998-1004.
10. Dzieniszewski J.: Przewlekłe zapalenie trzustki - uwagi diagnostyczne i terapeutyczne. *Gastroenterologia w codziennej pracy lekarskiej*, 2004, 7, 3-13.
11. Etemad B., Whitcomb D.C.: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001, 120, 682-707.
12. Berman S.W., Fowler E.S.: Patofizjologia przewlekłego zapalenia trzustki. *Chirurgia po Dyplomie* 2009, 4, 44-53.
13. Jarosz M., Dzieniszewski J., Orzeszko M.: 20-years prospective epidemiological-clinical observations of the chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Pol.*, 2003, 10, 371-378.

14. Talamini G., Bassi C., Falconi M., Sartori N., Salvia R., Rigo L., Castagnini A., Di Francesco V., Frulloni L., Bovo P., Vaona B., Angelini G., Vantini I., Cavallini G., Pederzoli P.: Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig. Dis. Sci.*, 1999, 44, 1303-1311.
15. Maisonneuve P., Frulloni L., Mullhaupt B., Faitini K., Cavallini G., Lowenfels A.B., Ammann R.W.: Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2006, 33, 163-168.
16. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Grover H., Gerber E., Korsten M.A., Antunes M.T., Marques A., Pitchumoni C.S.: Racial factors and the risk of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94, 790-794.
17. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Grover H., Cavallini G., Ammann R.W., Lankisch P.G., Andersen J.R., DiMagno E.P., Andren-Sandberg A., Domellof L.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. M.*, 1993, 328, 1433-1437.
18. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R.W., Lankisch P.G., Andersen J.R., DiMagno E.P., Andren-Sandberg A., Domellof L., Di Francesco V., Pederzoli P., Lohr-Happe A., Krag E., Boyle P., Pitchumoni C.S., Pe Shein W., Melton III L.J.: Prognosis of chronic pancreatitis: An international multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 1994, 89, 1467–1471.
19. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagno E.P.: The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994, 107, 1481–1487.
20. Lankisch P.G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W.: Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993, 54, 148–155.
21. Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R.: Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. *Z. Gastroenterol.* 2005, 43, 1293-1301.
22. Balakrishnan V., Nair P., Radhakrishnan L., Narayanan V.A.: Tropical pancreatitis- a distinct entity, or merely a type of chronic pancreatitis? *Indian J. Gastroenterol.* 2006, 25, 74-81.
23. Okazaki K.: Autoimmune-related pancreatitis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2001, 4, 369-375.

24. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagno E.P.: The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994, 107, 1481-1487.
25. Sarner M., Cotton P.B.: Classification of pancreatitis. *Gut* 1984, 25, 756–9.
26. Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G.: Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, 99, 2256-2270.
27. Sarles H.: Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut* 1990,31,629-632.
28. Ammann R.W., Muelhaupt B.: Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut*, 1994, 35, 552-556.
29. Cavallini G.: Is chronic pancreatitis a primary disease of pancreatic ducts? A new pathogenic hypothesis. *Ital. J. Gastroenterol.*, 1993, 25, 400-407.
30. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S.: Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007, 132, 1557-1573.
31. Jurkowska G.: Przewlekłe zapalenie trzustki.W: Konturek S.J.(red.): *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Warszawa: PZWL, 2006, s. 573-587.
32. Whitcomb D.C., Schneider A.: Hereditary pancreatitis: A model for inflammatory disease of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002, 16, 347-363.
33. Jaster R., Emmrich J.: Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Practice&Res Clin. Gastroenterol.*, 2008, 22, 17-29.
34. Omary M., Lugea A., Lowe A., Pandol S.: The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J. Clin. Invest.* 2007, 117, 50-59.
35. Gibo J., Ito T., Kawabe K., Hisano T., Inoue M., Fujimori N., Oono T., Arita Y., Nawata H.: Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab. Invest.* 2005, 85, 75-89.
36. Watari N., Hotta Y., Mabuchi.: Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. *Okajima Folia Anat. Jpn.* 1982,58,837-858.
37. Ikejiri N.: The vitamin A-storing cells in the human and rat pancreas. *Kurume Med. J.* 1990, 37, 67-81

38. Kato Y., Inoue H., Fujiyama Y., Bamba T.: Morphological identification and collagen synthesis of periacinar fibroblastoid cells isolated and cultured from rat pancreatic acini. *J. Gastroenterol.*, 1996, 31, 565-571.
39. Saotome T., Inoue H., Fujimiya M., Fujimyama Y., Bamba T.: Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini. *Pancreas* 1997,14,373-382.
40. Apte M.V., Haber P.S., Applegate T.L., Norton I.D., McCaughan G.W., Korsten M.A., Pirola R.C., Wilson J.S.: Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998, 43, 128-133.
41. Bachem M.G., Schneider E., Gross H., Weidenbach H., Schmidt R.M., Menke A., Siech M., Beger H., Grunert A., Adler G.: Identification, culture and characterization of pancreas stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998, 115, 421-432.
42. Marrache F., Pendyala S., Bhagal G., Betz K.S., Song Z., Wang T.C.: Role of bone marrow derived cells in experimental chronic pancreatitis. *Gut* 2008, 57, 1113-1120.
43. Kumasaka T., Fukumura Y., Hayashi T.: Paracrine and autocrine mechanisms of pancreatic fibrosis. Suda K.(Ed.): *Pancreas - Pathological Practice and Research*. Basel, Karger, 2007, 94-104.
44. Schmitt-Graff A., Desmouliere A., Gabbiani G.: Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows Arch.*, 1994, 425, 3-24.
45. Shimizu K.: Mechanisms of pancreatic fibrosis and application to the treatment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2008, 43, 823-832.
46. Apte M.V., Haber P.S., Darby S.J., Rodgers S.C., McCaughan G.W., Korsten M.A., Pirola R.C., Wilson J.S.: Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut* 1999, 44, 534-541.
47. Vonlaufen A., Wilson J., Apte M.: Molecular mechanisms of pancreatitis : Current Opinion. *J. Gastroent. Hepatol.* 2008, 23, 1339-1348.
48. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M.: Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002, 50, 535-541.

49. Watanabe S., Nagashio Y., Asaumi H., Nomiyama Y., Taguchi M., Tashiro M., Kihara Y., Nakamura H., Otsuki M.: Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004, 287, G1175-G1181
50. Nomiyama Y., Tashiro M., Yamaguchi T., Watanabe S., Taguchi M., Asaumi H., Nakamura H., Otsuki M.: High glucose activates rat pancreatic stellate cells through protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Pancreas* 2007, 34, 364-372.
51. Vonlaufen A., Xu Z., Daniel B., Kumar R.K., Pirola R., Wilson J., Apte M.V.: Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology* 2007, 133, 1293-1303.
52. Masamune A., Kikuta K., Watanabe T., Satoh K., Satoh A., Shimosegawa T.: Pancreatic stellate cells express Toll-like receptors. *J. Gastroenterol.* 2008, 43, 352-362.
53. Fukumura Y, Suda K, Mitani K, Takase M.,Kumasaka T.: Expression of transforming growth factor beta by small duct epithelium in chronic, cancer-associated, obstructive pancreatitis. An in situ hybridization study and review of the literature. *Pancreas* 2007,35,353-357.
54. Slater S., Williamson R., Foster C.: Expression of transforming growth factor-beta 1 in chronic pancreatitis. *Digestion* 1995, 56, 237-241..
55. Shek F., Benyon R., Walker F., McCrudden P., Foon Pender S., Williams E., Johnson P., Johnson C., Bateman A., Fine D., Iredale J.: Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 1787-1798.
56. Andoh A., Takaya H., Saotome T., Shimada M., Hata K., Araki Y., Nakamura F., Shintani Y., Fujiyama Y., Bamba T.: Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and Rantes) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Gastroenterology* 2000, 119, 211-219.
57. Phillips P.A., Wu M.J., Kumar R.K., Doherty E., McCarroll J.A., Park S., Pirola R.C., Wilson J.S., Apte M.V.: Cell migration: a novel aspect of pancreatic stellate cell biology. *Gut* 2003, 52, 677-682.
58. Forsmark C.E.(Ed.): *Pancreatitis and its complications.* humana Press, Toto-
wa, New Jersey, 2005, 12,187-208.

59. Dzieniszewski J., Gabryelewicz A. Choroby trzustki. Rozdział: Przewlekłe zapalenie trzustki. 218. PZWL 1991.
60. Sakorafas G.H., Tsiotou A.G., Peros G.: Mechanisms and natural history of pain in chronic pancreatitis. A surgical perspective. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007, 41, 689-699.
61. Ceyhan G.O., Michalski C.W., Demir I.E., Muller M.W., Friess H.: Pancreatic pain. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008, 22, 31-44.
62. Madejska I., Kosmala W., Rydzewska G.: Przewlekłe zapalenie trzustki. *Nowa Klin.* 2004, 11, 1127-1132.
63. Dzieniszewski J., Gabryelewicz A., Żurkowski J., Długosz J.: Kryteria diagnostyczne przewlekłego zapalenia trzustki. *Wiad. Lek.* 1988, 8, 531-544.
64. Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007, 42 (suppl.17), 90-4.
65. Catalano M.F.: Diagnosing early-stage chronic pancreatitis: is endoscopic ultrasound a reliable modality? *J. Gastroenterol.*, 2007, 42(suppl. XVII), 78-84.
66. MacEneaney P., Mitchell M.T., McDermott R. Update on magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2002, 31, 731-746.
67. Czako L.: Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Gastroenterol*, 2007, 42(suppl. XVII), 113-117.
68. Gleeson F.C., Topazian M.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound for diagnosis of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2007, 9, 123-129.
69. Catalano M.F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersema M., Brugge W., Freeman M., Yamao K., Canto M., Hernandez L.V.: EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.* 2009, 69, 1251-1261.
70. Trayhourn P.: Adipocyte biology. *Obes. Rev.* 2007, 8 (suppl.1): 41-44.
71. Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 2548-2556.
72. Fantuzzi G., Mazzone T. (Ed): *Nutrition and Health: Adipose tissue and adipokines in health and disease.* Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2007.

73. John B.J., Irukulla S., Abufali A.M., Kumar D., Mendall M.A.: Systemic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1511-1523.
74. Trayhourn P.: Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol. Scand.* 2005, 184: 285-293
75. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W.: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004, 145, 2273-2282
76. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372, 425-432.
77. Kumor A., Maciak I., Kozak-Michałowska I., Lorenc J.: Leptyna hormon o wielokierunkowym działaniu. *Diagn. Lab.* 2004, 40, 179-190.
78. Tartaglia L.A.: The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 6093-6096.
79. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T., Jaworek J., Hahn E.: Role of leptin in the stomach and pancreas. *J. Physiol-Paris*, 2001, 95, 345-354.
80. Majka J., Szlachcic A., Pabiańczyk R., Brzozowski T., Konturek S.J., Pawlik W.W.: Rola otyłości i leptyny w patogenezie przełyku Barretta i raka gruczołowego przełyku. *Gastroenterol. Pol.* 2009, 16, 370-374.
81. Świerczyński J.: Leptin and age-related down-regulation of lipogenic enzymes genes expression in rat white adipose tissue. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006, 57 (suppl.6), 85-102.
82. Karmiris K., Koutroubakis I.E., Xidakis C., Polychronaki M., Voudouri T., Karromalis E.A.: Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006, 12, 100-105.
83. Tuzun A., Uygun A., Yesilova Z., Ozel A.M., Erdil A., Yaman H., Bagci S., Gulsen M., Karaeren N., Dagalp K.: Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004, 19, 429-432.
84. Otero M., Lago R., Gomez R., Lago F., Dieguez C., Gomez-Reino J.J., Gualillo O.: Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin, and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006, 65, 1198-1201.

85. Popa C., Netea M.G., Radstake T.R., Van Riel P.L., Barrera P., Van der Meer J.W.: Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 1195-1198.
86. Anders H.J., Rihl A., Heufelder A., Loch O., Schattenkirchner M.: Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999, 48, 745-748.
87. Popa C., Netea M., deGraaf J., van den Hoogen F., Radstake T., Toenhake-Dijkstra H., van der Meer J., Stalenhoef A., Barrera P.: Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2009, 36, 724-730.
88. Bornstein S.R., Licinio J., Tauchnitz R., Engelmann L., Negrao A.B., Gold P., Chrousos G.P.: Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 280-283.
89. Carlson G.L., Saeed M., Little R.A., Irving M.H.: Serum leptin concentrations and their relation to metabolic abnormalities in human sepsis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1999, 276, E658-E662.
90. Marciniak A., Nawrocka-Rutkowska J., Brodowska A., Sienkiewicz R., Szydłowska I., Starczewski A.: Leptin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome before and after met-formin treatment depending on insulin resistance, body mass index and androgen concentrations--introductory report. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009, 47, 323-328.
91. Ballinger A., Kelly P., Hallyburton E., Besser R., Farthing M.: Plasma Leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. *Clinic. Sci.* 1998, 94, 479-483.
92. Van Crevel R., Karyadi E., Netea M.G. i wsp.: Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis are associated with wasting and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 758-763.
93. Garcia-Gonzales A., Gonzales-Lopez L., Valera-Gonzales I.C. i wsp.: Serum leptin levels in women with systematic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2002, 53, 775-790.
94. Guadagni F., Roselli M., Martini F., Spila A., Riondino S., D'Alessandro R., Del Monte G., Formica V., Laudisi A., Portarena I.: Prognostic significance of se-

- rum adipokine levels in colorectal cancer patients. *Anticancer Res.* 2009, 29, 3321-3327.
95. Araujo J.P., Lourenco P., Rocha-Goncalves F., Ferreira A., Bettencourt P.: Adiponectin is increased in cardiac cachexia irrespective of body mass index. *Eur. J. Heart Fail.* 2009, 11, 567-572.
 96. Konturek P.C., Jaworek J., Maniatoglou A., Bonior J., Meixner H., Konturek S.J., Hahn E.: leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. *Digestion.* 2002, 65, 149-160.
 97. Tukiainen E., Kylanpaa M.L., Ebeling P., Kemppainen E., Puolakkainen P., Repo H.: Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006, 32, 211-214.
 98. Schaffler A., Landfried K., Volk M., Furst A., Buchler C., Scholmerich J., Herfarth H.: Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 22, 326-334.
 99. Midha S., Singh S., Sachdev V., Misra A., Garg P.K.: Leptin and its correlation with exocrine and endocrine pancreatic function in idiopathic chronic pancreatitis. Implication for pathophysiology. *Pancreas*, 2007,35,262-266.
 100. Pezzili R., Barassi A., Corsi M.M., Morselli-Labate A.M., Campana D., Casadei R., Santini D., Corinaldesi R., D'Eril G.M.: Serum leptin, but not adiponectin and receptor for advanced glycation and products, is able to distinguish autoimmune pancreatitis from both chronic pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010, 45, 93-99.
 101. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S., Kawamoto T., Matsumoto S., Ouchi N., Arita I., Okamoto Y., Shimomura I., Hiraoka H., Nakamura T., Matsuzawa Y.: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 85-89.
 102. Nakamura Y., Shimada K., Fukuda D., Shimada Y., Ehara S., Hirose M., Kataoka T., Kamimori K., Shimodozono S., Kobayashi Y., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yoshikawa J.: Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004, 90, 528-533.
 103. Ohashi K., Kihara S., Ouchi N., Kumada m., Fujita K., Hiuge A., Hibuse T., Ryo M., Nishizawa H., Maeda N., maeda K., Shibata R., Walsh K., Funahashi

- T., Shimomura I.: Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006, 47, 1108-1116.
104. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., Boyko E.J., Retzlaff B.K., Knopp R.H., Brunzell J.D., Kahn S.E.: Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003, 46, 459-469.
 105. Ryo M., Nakamura T., Kihara S., Kumada M., Shibazaki S., Takahashi M., Nagai M., Matsuzawa Y., Funahashi T.: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.* 2004, 68, 975-981.
 106. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y., Iwahashi H., Kuriyama H., Ouchi N., Maeda K., Nishida M., Kihara S., Sakai N., Nakajima T., Hasegawa K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Hanafusa T., Matsuzawa Y.: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 1595-1599.
 107. Nishida M., Funahashi T., Shimomura I.: Pathophysiological significance of adiponectin. *Med. Mol. Morphol.* 2007, 40, 55-67.
 108. Musso G., Gambino R., Biroli G., Carello M., Faga M., Pacini G., De Michieli F., Cassader M., Durazzo M., Rizzetto M., Pagano G.: Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2005, 100, 2438-2446
 109. Krawczyk K., Szczesniak P., Kumor A., Jasińska A., Omulecka A., Pietruczuk M., Orszulak-Michalak D., Sporny S., Malecka-Panas E.: Adipohormones as prognostic markers in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *J. Physiol. Pharmacol.* 2009, 60, suppl.3, 71-75.
 110. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Kelesidis T., Colditz G.A., Willett W.C., Mantzoros C., Hankinson S.E.: Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 21510–1516.
 111. Wei E., Giovannucci E., Fuchs C., Willett W., Mantzoros C.S.: Plasma adiponectin levels and the risk of colorectal cancer in men. *J.N.C.I.*, 2005, 97, 1688–1694.

112. Ishikawa M., Kitayama J., Kazama S., Hiramatsu T., Hatano K., Nagawa H.: Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 466–472.
113. Goktas S., Goktas S., Yilmaz M.I., Caglar K., Sonmez A., Kilic S., Bedir S.: Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005, 5, 1168–1172.
114. Tietge U.J., Boker K.H., Manns M.P., Bahr M.J.: Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004, 287, E82-E89.
115. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G.: Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 67-72.
116. Durazzo M., Niro G., Premoli A., Morello E., Rizzotto E.R., Gambino R., Bo S., Musso G., Cassader M., Pagano G., Floreani A.: Type 1 autoimmune hepatitis and adipokines: new markers for activity and disease progression? *J. Gastroenterol.* 2009, 476-482.
117. Scharma A., Muddana V., Lamb J., Greer J., Papachristou G.I., Whitcomb D.C.: Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2009, 38, 907-912.
118. Maeda K., Okubo K, Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y., Matsubara K.: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose most abundant gene transcript1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 221, 286-289.
119. Hu E., Liang P., Spielman B.: Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 10697-10703.
120. Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura N.H., Mazda T., Tomita M.: Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem. (Tokyo)* 1996, 120, 803-812.
121. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 26746-26749.
122. Oh D.K., Ciaraldi T., Henry R.R.: Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2007, 9, 282-289.

123. Zasadzińska G., Saryusz-Wolska M., Miłosz D., Loba J.: Adiponektyna – czy tylko kolejna cytokina wydzielana przez tkankę tłuszczową. *Diabetol. Pol.* 2004, 11, 208-213.
124. Steppan C.M., Lazar M.A.: The current biology of resistin. *J. Intern. Med.* 2004, 4, 439-447.
125. Adeghate E.: An update on the biology and physiology of resistin. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2004, 61, 2485- 2496.
126. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A.: Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.* 2005, 174, 5789-5795.
127. Yura S., Sagawa N., Itoh H., Kakui K., Nuamah M.A., Korita D., Takemura M., Fujii S.: Resistin is expressed in the human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 1394-1397.
128. Minn A.H., Patterson N.B., Pack S., Hoffmann S.C., Gavrilova O., Vinson C., Harlan D.M., Shalev A.: Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 310, 641-645.
129. Lehrke M., Reilly M.P., Millington S.C., Iqbal N., Rader D.J., Lazar M.A.: An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004, 1, e45.
130. Pang S.S., Le Y.Y.: Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol. Immunol.* 2006, 1, 29-34.
131. Kunnari A., Ukkola O., Paivansalo M., Kesaniemi Y.A.: High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 2755-2760.
132. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L.: Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005, 22, 932-939.
133. Schaffler A., Buchler C., Muller-Ladner U. Identification of influencing variables on resistin serum levels in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2. *Horm. Metab. Res.* 2004, 36, 702-707.
134. Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T., Nozaki N., Hirono O., Nitobe J., Watanobe T., Takabatake N., Kubota I.: Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure--a novel link between metabolic signals and heart failure. *Circ. J.* 2007, 71, 460-464.

135. Pagano C., Soardo G., Pilon C., Milocco C., Basan L., Milan G., Donnini D., Faggian D., Mussap M., Plebani M., Avellini C., Federspil G., Sechi L.A., Vettor R.: Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 1081-1086.
136. Tousssirot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr. Med. Chem.* 2007, 10, 1095-1100.
137. Leśniowski B., Kumor A., Jasińska A., Daniel P., Pietruczuk M., Małecka-Panas E.: Rezystyna- nowy marker laboratoryjny przydatny w rozpoznaniu ostrego zapalenia trzustki? *Pol. Merk. Lek.* 2007, 131, 385-387.
138. Daniel P., Leśniowski B., Jasińska A., Pietruczuk M., Małecka-Panas E.: Usefulness of Assessing Circulating Levels of Resistin, Ghrelin and IL-18 in Alcoholic Acute Pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2010, [January 27 \[Epub ahead of print\]](#)
139. Filippidis G., Liakopoulos V., Mertens P.R., Kiropoulos T., Stakias N., Verikouki C., Patsidis E., Koukoulis G., Stefanidis I.: Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005, 23, 421-428.
140. Diez J.J., Iglesias P., Fernandez-Reyes M.J., Aguilera A., Bajo M.A., Alvarez-Fidalgo P., Codoceo R., Selgas R.: Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005, 62, 242-249.
141. Hsueh K.C., Lin C.Y., Lin Y.J.: Serum levels of resistin in allergic rhinitis and its relationship with disease severity. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2009, 23, 365-369.
142. Yalcindag F.N., Yalcindag A., Batioglu F., Caglayan O., Kisa U., Ozdemir O.: Evaluation of serum resistin levels in patients with ocular and non-ocular Behcet's disease. *Can. J. Ophthalmol.* 2008, 43, 473-475.
143. Herpin A., Lelong C., Favrel P.: Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans. *Dev. Comp. Immunol.* 2004, 28, 461-485.
144. Heldin C.H.: Development and possible clinical use of antagonists for PDGF and TGF-beta. *Upsala J. Med. Sci.* 2004, 109, 165-178.

145. De Caestecker M.: The transforming growth factor-beta supefamily of receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004, 15, 1-11.
146. Vogelmann R., Ruf D., Wagner M., Adler G., Menke A.: Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-beta1 transgenic mouse model. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001, 280, G164-G172.
147. Prud'homme G.J.: Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab. Invest.* 2007, 87, 1077-1091.
148. Gao R., Brigstock D.R.: Connective tissue growth factor (CCN2) in rat pancreatic stellate cell function: integrin alpha5beta1 as a novel CCN2 receptor. *Gastroenterology.* 2008, 129, 1019-1030.
149. Fredriksson L., Hong L., Eriksson U.: The PDGF family: four gene products from five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004, 15, 197-204.
150. Heldin C.H., Eriksson U., Ostman A.: New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens. *Arch. Biochem. Biophys.* 2002, 398, 284-290.
151. Heldin C.H., Westermark B.: Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol. Rev.* 1999, 79, 1283-1316.
152. Ottaviani E., Franchini A., Kletsas D.: Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in invertebrate immune and neuroendocrine interactions: another sign of conservation in evolution. *Comp. Biochem. Physiol. Part C*, 2001, 129, 295-306.
153. Franchini A., Malagoli D., Ottaviani E.: Cytokines and invertebrates: TGF-beta and PDGF. *Cur. Pharma. Des.* 2006, 12, 3025-3031.
154. Ebert M., Kasper H.U., Hernberg S., Friess H., Buchler M.W, Roessner A., Korc M., Malfertheiner P.: Overexpression of platelet growth factor (PDGF) B chain and type beta PDGF receptor in human chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1998, 43, 567-574.
155. Rodt S.A., Ahlen K., Berg A., Rubin K., Reed R.K.: A novel physiological function for platelet-derived growth factor-BB in rat dermis. *J. Physiol.* 1996, 495, 193-200.
156. Ross R.: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115-126.

157. Wang Z., Kong D., Banerjee S., Li Y., Adsay V., Abbruzzese J., Sarkar F.H.: Down regulation of platelet-derived growth factor-D inhibits cell growth and angiogenesis through inactivation of notch-1 and nuclear factor kappaB signaling. *Cancer Res.*, 2007, 67, 11377-11385.
158. Fantuzzi G., Mazzone T.(Ed): *Adipose tissue and adipokines in health and disease*. Humana Press Inc.Totowa,NJ, 2007.
159. Pravdova E., Fickova M.: Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocr. Regul.* 2006, 40, 91-104.
160. Warzecha Z., Dembinski A., Ceranowicz P., Jaworek J., Konturek P.C., Dembiński H., Bilski J., Konturek S.J.: Influence of leptin administration on the course of acute ischemic pancreatitis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2002, 53, 775-790.
161. Gultekin F.A., Kerem M., Tatlicioglu E., Aricioglu A., Unsal C., Bukan N.: Leptin treatment ameliorates acute lung injury in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13, 2932-2938.
162. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N., Kontogianni M., Estrada E., Seip R., Orlova C.,Mantzoros C.S. : Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4848-4856.
163. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J.E., Juliar B.E., Watson W., Kerr K., Jones R.M., Zhu Q., Considine R.V.: Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 11, 5452–5455.
164. Vozarova de Court B., Degawa-Yamauchi M., Considine R.V., Tataranni P.A.: High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes* 2004, 53, 1279–1284.
165. Kaser S., Kaser A., Sandhofer A., Ebenbichler C.F., Tilg H., Patsch J.R.: Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 309, 286-290.
166. Szuster-Ciesielska A., Daniluk J., Kandefer-Szerszen M.: Serum levels of cytokines in alcoholic liver cirrhosis and pancreatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2000, 48, 301-307.
167. Saxena N.K., Titus M.A., Ding X., Floyd J.,Srinivasan S., Sitaraman S.V., Anania F.A. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells:

- mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. *FASEB J.* 2004,13,1612–1614.
168. Haber P.S., Keogh G.W., Apte M.V., Moran C.S., Stewart N.L., Crawford D.H., Pirola R.C., McCaughan G.W., Ramm G.A., Wilson J.S.: Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1999, 155, 1087–1095.
 169. Zion O., Genin O., Kawada N., Yoshizato K., Raffe S., Nagler A., Iovanna J., Halevy O., Pines M.: Inhibition of transforming growth factor beta signaling by halofuginone as a modality for pancreas fibrosis prevention. *Pancreas* 2009, 38, 427-435.
 170. Apte M.V., Wilson J.S.: Mechanisms of pancreatic fibrosis. *Dig. Dis.* 2004, 22, 273-279.
 171. Lee M., Gu D., Feng L., Curriden S., Arnush M., Krah T., Gurushanthaiah D., Wilson C., Loskutoff D., Fox H.: Accumulation of extracellular matrix and developmental dysregulation in the pancreas by transgenic production of transforming growth factor-beta 1. *Am. J. Pathol.* 1995, 147, 42-52.
 172. Phillips P., McCarroll J., Park S., Wu M., Pirola R., Korsten M., Wilson J., Apte M.: Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut* 2003, 52, 275-282.
 173. Wang C., Gao Z., Ye B., Cai J., Xie C., Qian K, Du Q.: Effect of emodin on pancreatic fibrosis in rats. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13, 378-382.
 174. Aoki H., Ohnishi H., Hama K., Shinozaki S., Kita H., Yamamoto H., Osawa H., Sato K., Tamada K., Sugano K.: Existence of autocrine loop between interleukin-6 and transforming growth factor- β_1 in activated rat pancreatic stellate cells. *J. Cell. Biochem.* 2006, 99, 221-228.
 175. Yasuda M., Ito T., Oono T., Kawabe K., Kaku T., Igarashi H., Nakamura T., Takayanagi R.: Fractalkine and TGF-beta1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 6488-6495.
 176. Ito T.: Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J. Gastroenterol.* 2007, 42, Suppl.17, 72-7.
 177. Casini A., Galli A., Pignatelli P., Frulloni L., Grappone C., Milani S., Pederzoli P., Cavallini G., Surrenti C.: Collagen type I synthesized by pancreatic periaci-

- nar stellate cells (PSC) co-localizes with lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic alcoholic pancreatitis. *J. Pathol.* 2000, 192, 81-89.
178. Lohr M., Fischer B., Weber H., Emmrich J., Nizze H., Liebe S., Kloppel G: Release of hyaluronan and laminin into pancreatic secretions. *Digestion.* 1999, 60, 48.
 179. Adler G., Kropf J., Grobe E., Gressner A.: Follow-up of the serum levels of extracellular matrix components in acute and chronic pancreatitis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990, 20, 494-501.
 180. Lohr M., Hummel F., Martus P., Cidlinsky K., Kroger J., Hahn E., Oesterling C., Emmrich J., Schuppan D., Liebe S.: Serum levels of extracellular matrix in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999, 46, 3263-3270.
 181. Dominguez-Munoz J., Manes G., Buchler M., Malfertheiner P.: Assessment of the fibrogenetic activity in chronic pancreatitis. The role of circulating levels of extracellular matrix components. *Int. J. Pancreatol.* 1993, 14, 253-25.
 182. Detlefsen S., Sipos B., Zhao J., Drewes A.M., Kloppel G.: Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008, 32, 986-995.