

**Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

lek. Łukasz Jernas

Znaczenie kliniczne stężenia krążących adipokin u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
„Clinical significance of circulating adipokines in multiple sclerosis patients”

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Michalak

Poznań 2020

Składam serdeczne podziękowania dla
Promotora Pana Prof. dr hab. med. Sławomira Michalaka
Kierownika Zakładu Neurochemii i Neuropatologii Katedry i Kliniki Neurologii
Uniwersytetu im.K.Marcinkowskiego w Poznaniu
za pomoc, liczne cenne wskazówki i rady merytoryczne w trakcie realizacji niniejszej pracy

Składam serdeczne podziękowania dla
Pana Prof. dr hab. med. Wojciecha Kozubskiego
Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii
Uniwersytetu im.K.Marcinkowskiego w Poznaniu
za umożliwienie mi przeprowadzenia kolejnych etapów przewodu doktorskiego i wszelką pomoc
udzieloną w trakcie jego realizacji

Składam serdeczne podziękowania dla
rodziny i wszystkich życzliwych osób, których pomoc i wsparcie umożliwiło mi ukończenie
niniejszej pracy

słowa kluczowe: adipokiny, leptyna, adiponektyna, rezystyna, stwardnienie rozsiane, interferon beta, octan glatirameru, metyloprednizolon

Spis treści

I. Wstęp	15
1. Epidemiologia stwardnienia rozsianego	15
2. Patogeneza stwardnienia rozsianego	15
3. Przebieg stwardnienia rozsianego i jego monitorowanie	17
3.1. Przebieg kliniczny	17
3.2. Znaczenie neuroobrazowania w monitorowaniu stwardnienia rozsianego.....	20
3.3. Biomarkery a monitorowanie przebiegu stwardnienia rozsianego	20
4. Choroby towarzyszące SR	21
5. Współistnienie autoimmunologicznych chorób układu nerwowego i cukrzycy.....	21
5.1. Stwardnienie rozsiane i cukrzyca	21
5.1.1. Uwarunkowania genetyczne	22
5.1.2. Zakażenia wirusami.....	22
5.1.3. Cytokiny.....	25
5.1.4. Układ antygenów różnicowania CD40 – CD 154.....	26
5.1.5. Układ Fas /Apo-1	27
5.1.6. Inne układy antygenów różnicowania	27
5.1.7. Autoprzeciwciała u chorych na SR i cukrzycę	27
5.2. Miastenia i cukrzyca	29
5.2.1. Uwarunkowania genetyczne	29
5.2.2. Autoprzeciwciała u chorych na miastenię	29

6. Adipokiny jako cząsteczki regulujące metabolizm	30
6.1. Prozapalne adipokiny	31
6.1.1. Leptyna.....	31
6.1.2. Rezystyna	31
6.2. Przeciwwzapalne adipokiny	32
6.2.1. Adiponektyna	32

7. Rola adipokin jako mediatorów reakcji

autoimmunologicznych.....	33
7.1. Prozapalne adipokiny.....	34
7.1.1. Leptyna	34
7.1.2. Rezystyna	34
7.2. Przeciwwzapalne adipokiny	35
7.2.1 Adiponektyna	35

II. Cel pracy

III. Pacjenci i metodyka

1. Pacjenci.....	37
1.1. Grupa badana, grupa porównawcza, grupa kontrolna.....	37
1.2. Kryteria włączenia/wylączenia z badania.....	39
2. Metodyka	39
2.1. Badanie neurologiczne i ocena klinimetryczna	39
2.2. Badania laboratoryjne i ocena stanu metabolicznego	40
2.3. Schemat badania	40

2.4. Oznaczenia adipokin	40
2.4.1. Leptyna	41
2.4.2. Rezystyna	41
2.4.3. Adiponektyna	41
3. Analiza statystyczna	42
4. Bioetyka	42
 IV. Wyniki	 43
4.1. Stężenia adipokin u chorych na SR	46
4.2. Wpływ leczenia rzutu SR na stężenie adipokin	48
4.3. Wpływ leczenia immunomodulującego SR na stężenie adipokin.....	51
4.4. Dynamika wpływu INFB na stężenia adipokin u chorych na SR	54
4.5. Dynamika wpływu GA na stężenia adipokin u chorych na SR.....	58
4.6. Korelacje stężeń adipokin prozapalnych z adipokina przeciwzapalną.....	61
4.7. Korelacje stężeń adipokin z oceną klinimetryczną chorych na SR ...	62
4.8. Zależności między stężeniami adipokin a produkcji przeciwciał u chorych na SR.....	64
4.9. Korelacje stężeń adipokin z neuroobrazowaniem u chorych na SR ..	65
4.10. Korelacje stężeń adipokin z czasem trwania SR	66
4.11. Korelacje stężeń adipokin z parametrami metabolicznymi u chorych na stwardnienie rozsiane.....	67
4.12. Cukrzyca a stężenia adipokin u chorych na SR	68
4.13. Korelacje stężeń adipokin z wiekiem i płcią u chorych na stwardnienie rozsiane i miastenie	70

4.14. Stężenia adipokin w surowicy w przypadkach współistnienia SR i MG.....	70
V. Dyskusja.....	71
VI. Wnioski	82
VII. Streszczenie	83
VIII. Summary	85
IX. Piśmiennictwo	87
X. Załączniki	127
XI. Spis rycin	139
XII. Spis tabel	140

WYKAZ SKRÓTÓW

ADP – adiponektyna

ADEM – ang. acute disseminated encephalomyelitis - ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia

ALPS – ang. autoimmune lymphoproliferative syndrome – autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny

AMP - adenozynomonofosforan

anty-GAD - ang. anti-glutamic-acid-decarboxylase antibody - przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego

anty-MOG – ang. anti-myelin-oligodendrocyte-glycoprotein antibody - przeciwciała przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów

anty-MBP – ang. anti-myelin-basic-protein antibody – przeciwciała przeciwko białku zasadowemu mieliny

AQP4 – ang. aquaporin 4 - akwaporyna 4

ARP – ang. agouti-related protein – białko Agouti

BMI – ang. body mass index - wskaźnik masy ciała

BTN₇₆₋₁₀₀ - ang. butyrofilin - butyrofilina

C1q, C3-desArg – składowe dopełniacza

CAP-1 – ang. cyclase associated protein-1 - białko związane z cyklazą-1

CDMS – ang. clinically definite multiple sclerosis - klinicznie pewne stwardnienie rozsiane

CD40 – CD 154 – ang. cluster of differentiation – antygen różnicowania 40 – 154

CD4 - ang. cluster of differentiation – antygen różnicowania 4

CD8 - ang. cluster of differentiation – antygen różnicowania 8

CIS- ang. clinically isolated syndrome - klinicznie izolowany zespół

CRP - ang. C-reactive protein - białko C-reaktywne

DIT – ang. dissemination in time - rozsianie w czasie

DQ6 – nazwa locus genu kodującego HLA

DR2 DR15– nazwa locus genu kodującego HLA

DQA1*0102-DQB1*0602 – nazwa specyficznego allelu HLA

DR2/Dw2 — nazwa locus genu kodującego HLA

DIS – ang. dissemination in space - rozsianie w przestrzeni

DRB— nazwa locus genu kodującego HLA

EAE – ang. experimental autoimmune encephalitis - autoimmunologiczne eksperymentalne zapalenie mózgu

EBV – ang. Epstein Barr Virus - wirus Epsteina - Barr

EDSS – ang. expanded disability scale - rozszerzona skala niepełnosprawności

ELISA – ang. enzyme-linked immunosorbent assay – test immunoenzymatyczny

Fas/Apo-1 – ang. FS-7-associated surface antygen – antygen związany z powierzchnią komórek linii

FS-7; ang. Apo-1- apoptotic protease activating factor-1 – czynnik-1 aktywujący proteazy apoptotyczne

FasL – ang Fas ligand – ligand antygeny związanego z powierzchnią komórek linii FS

FAS - FS-7-associated surface antigen gene - gen kodujący antygen związany z powierzchnią komórek linii FS-7

FASL – ang. FS-7-associated surface antigen ligand gene – gen kodujący ligand antygeny związanego z powierzchnią komórek linii FS

GA – ang. glatiramer acetate - octan glatirameru

GAD – ang. glutamid acid decarboxylase - dekarboksylaza kwasu glutaminowego

gen ACDC – ang. adiponectin-encoding gene – gen kodujący adiponektynę

GLUT 4 – ang. glucose transporter 4 - transporter glukozy 4

HDL – ang. high density lipoprotein - lipoproteiny o dużej gęstości

HHV-6 – ang. human herpes virus-6 - ludzki wirus herpes-6

HLA - ang. human leukocyte antigens - ludzkie antygeny leukocytarne

HLA DR4, DR 3, DQ2 i DQ8 - nazwa locus genów kodujących HLA

HLA DQ - nazwa locus genu kodującego HLA

HMV – ang. high molecular weight - wysoka masa cząsteczkowa

HOMA – ang. homeostatic model assessment - model homeostazy

HOMA – IR – wskaźnik insulinooporności

ICA 69 – ang. islet cell autoantigen of 69 kDa - autoantygen komórek wysp trzustkowych o masie 69 kD

ICAM-1 – ang. intercellular-adhesion molecule 1 - cząsteczka adhezji między komórkowej 1

IDDM – ang. insulin dependent diabetes mellitus - cukrzyca insulinozależna

IDDM2, IDDM9 – geny kodujące ryzyko cukrzycy

IFN- γ - interferon- γ

IGF-1 – ang. insulin growth factor-1 - insulinopodobny czynnik wzrostu-1

IgG - immunoglobulina G

IL-1 - interleukina 1

IL-2 - interleukina 2

IL-4 - interleukina 4

IL-5 - interleukina 5

IL-6 - interleukina 6

IL-12 - interleukina 12

IL-13 - interleukina 13

INFB - interferon beta 1B

IR – ang. insulin resistance - insulinooporność

IV MP – ang. intravenous methylprednisolon - dożylny metyloprednizolon

JAK-STAT – ang. Janus kinase signal transducer and activator of transcription –
kinaza Janusowa i przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji

LEPR – ang. leptin receptor - receptor dla leptyny

LEPRb – ang. leptin receptor b - receptor dla leptyny b

LMV – ang. low molecular weight - niska masa cząsteczkowa

LPS - lipopolisacharyd

LPT - leptyna

LRP4 – ang. low-density lipoprotein receptor-related protein 4 – receptor lipoprotein o niskiej gęstości 4

MG - ang. myasthenia gravis - miastenia rzekomoporaźna

MHC – ang. major histocompatibility complex - główny układ zgodności tkankowej

MHC klasy II: HLA B8 i HLA DR3

MM – ang. medium molecular weight - średnia masa cząsteczkowa

MIP1 α - ang. białko zapalnego makrofagów – 1 - macrophage inflammatory protein 1

MPC 1 – ang. mitochondrial pyruvate carrier 1 - mitochondrialny nośnik pirogronianu 1

MRI – ang. magnetic resonance imaging - rezonans magnetyczny

MRZ – ang. measles-rubella-zoster – odra-różyczka-półpasiec

MS – ang. multiple sclerosis – stwardnienie rozsiane

MuSK – ang. muscle-specific kinase - kinaza specyficzna dla mięśni

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

NK – ang. natural killers – „naturalni zabójcy”

NMO – ang. neuromyelitis optica - zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego

OCBs – ang. oligoclonal bands - prążki oligoklonalne

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PCR – ang. polymerase chain reaction - łańcuchowa reakcja polimerazy

PLP - ang. proteolipid protein - białko proteolipidowe

PMR - płyn mózgowo-rdzeniowy

PPAR – ang. gamma peroxisome proliferator-activated receptor –
receptor aktywowany proliferatorami peroksysomów

PPSM – ang. primary progressive multiple sclerosis –
postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego

PRSM – ang. progressive relapsing multiple sclerosis –
postać postępująco-rzutowa stwardnienia rozsianego

QUICKI – ang. quantitative insulin sensitivity check index –
ilościowy wskaźnik kontroli wrażliwości na insulinę

rec. V beta – receptor limfocytów T

RELM - ang. resistine-like molecules - cząsteczki rezystynopodobne

REZ - rezystyna

RIS – ang. radiologically isolated syndrome - radiologicznie izolowany zespół

RRMS – ang. relapsing remitting multiple sclerosis –
postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

SPSM – ang. secondary progressive multiple sclerosis –
postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego

SR - stwardnienie rozsiane

STAT-3 – ang. signal transducer and activator of transcription-3 –
przebieg sygnału i aktywator transkrypcji-3

T2 – sekwencja badania MRI

TAG - triacyloglicerole

TCR $\alpha\beta$ – ang. T cell receptor $\alpha\beta$ – receptor limfocytów T $\alpha\beta$

TGF β 1 2 3 – ang. transforming growth factor beta 1 2 3 -
transformujący czynnik wzrostu beta 1 2 3

Th1 – immunologiczna odpowiedź komórkowa Th1

Th2– immunologiczna odpowiedź komórkowa Th2

Th17 – limfocyty Th17

TLR 4 – ang. toll-like receptor 4 - receptor toll podobny 4

TNF- α – ang. tumor necrosis factor- α - czynnik martwicy guza- α

TSH – ang. thyroid stimulating hormone – hormon tyreotropowy

VCAM1 – ang. vascular-cell adhesion molecule 1 - cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1

I. Wstęp

1. Epidemiologia stwardnienia rozsianego

Stwardnienie rozsiane (SR) jest przewlekłą, demielinizacyjną, zapalną, neurodegeneracyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym [Amato i wsp., 2017]. SR rozpoczyna się zazwyczaj pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, jest najczęstszą chorobą zapalną układu nerwowego w grupie ludzi młodych. Często prowadzi do niepełnosprawności uniemożliwiając ludziom młodym aktywność zawodową, w związku z czym jest nie tylko problemem zdrowotnym, lecz również społecznym [Ramagopalan i Sadovnick, 2011; Krajewski wsp., 2014]. Częściej chorują kobiety (3:2), jednak dotyczy to jedynie postaci rzutowo-remisyjnej (RRSM) [Ebers, 2005]. W przypadku postaci pierwotnie postępującej (PPSM) częściej chorują mężczyźni, choroba rozpoczyna się w późniejszym wieku i gorzej rokuje.

Na świecie liczbę pacjentów chorujących na SR szacuje się na 2.5 mln [Compston i Coles, 2008]. W Polsce natomiast na 40000 - 60000, jednak najprawdopodobniej jest to liczba niedoszacowana, co jedynie potwierdza słuszność prowadzenia ogólnokrajowego rejestru pacjentów chorujących na SR [Guzik i Kwolek, 2015]. SR nie jest chorobą dziedziczną, jednak ryzyko zachorowania u krewnych pierwszego stopnia wzrasta nawet 20-30-krotnie, a wśród drugiego stopnia prawie 3-krotnie [Sadovnick i wsp., 1988]. Jeśli choroba wystąpi po 50 r.ż. określa się ją jako postać późną (ok 1-6% przypadków SR), natomiast jeśli wystąpi przed 10 r.ż. jako postać dziecięcą (ok 3-5% przypadków SR). Polska znajduje się w strefie wysokiej chorobowości, która wynosi 45-92/100000. Istnieją również różnice geograficzne, zapadalność jest większa w strefie umiarkowanej, zmniejszając się w kierunku równika [Potemkowski, 2009]. Ma to najprawdopodobniej związek z niedoborem witaminy D, na co bezpośredni wpływ ma nasłonecznienie.

2. Patogeneza stwardnienia rozsianego

Jak do tej pory etiopatogeneza choroby pozostaje nieznana, postuluje się, że jest ona wieloczynnikowa. Pod uwagę brane są: czynniki genetyczne, czynniki immunologiczne, czynniki środowiskowe, czynniki infekcyjne [Edwards i Constantinescu, 2004].

Najważniejszymi elementami składającymi się na patofizjologię SR są: uszkodzenie bariery krew-mózg, demielinizacja, zapalenie, ubytek aksonów i neuronów, astrogliaza, uszkodzenie oligodendrocytów [Lassmann i wsp., 2007]. W miarę trwania choroby przewagę nad zmianami zapalnymi zyskują zmiany zanikowe.

Koncepcja genetyczna:

Do tej pory dzięki badaniom genomu odkryto ponad 100 alleli mogących mieć związek z rozwojem SR [Dendrou i wsp., 2015]. Geny, które mogą predysponować do rozwoju SR zlokalizowane są na chromosomie 6 w rejonie genu kodującego antygeny ludzkich leukocytów (HLA), w szczególności związane są z haplotypem DRB 1 1501 [De Jager i wsp. 2009; De Jager i wsp., 2009]. Kolejnym argumentem przemawiającym za podłożem genetycznym SR jest częstsze występowanie choroby u krewnych, w tym wśród rodzeństwa. W przypadku bliźniąt jednojajowych płci żeńskiej jeśli jedno z bliźniąt choruje, ryzyko zachorowania u drugiego wynosi 35% [Dyment i wsp., 2004].

Koncepcja immunologiczna:

Podstawową rolę odgrywają aktywowane limfocyty T, B i makrofagi, które przedostają się przez uszkodzoną barierę krew-mózg i rozpoczynają złożoną, wieloczynnikową reakcję zapalną. Limfocyty T CD4 różnicują się w limfocyty Th1, Th2 i Th17. Limfocyty Th1 aktywują makrofagi i produkują liczne cytokiny prozapalne, takie jak IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12, IL-1. Zarówno limfocyty CD4 jak i Tc (CD8) mogą w sposób bezpośredni uszkadzać mielinę. Aktywowane makrofagi i komórki mikrogleju produkują liczne cytokiny prozapalne w tym czynnik martwicy nowotworów TNF-alfa oraz wolne rodniki. Mikroglej i makrofagi utrzymywane są w stanie ciągłego pobudzenia uszkadzają mielinę i oligodendrocyty. Limfocyty Th2 produkują m.in IL-4, IL-5, IL-13. Limfocyty Th17 produkują przede wszystkim prozapalną IL-17, która może uszkadzać barierę krew-mózg. Nie mniej istotną rolę w mechanizmie prowadzącym do stwardnienia rozsianego pełnią limfocyty B. Limfocyty B produkują przeciwciała, prezentują antygen, produkują cytokiny, regulują aktywność i funkcje limfocytów T. Przeciwciała produkowane przez limfocyty B za pośrednictwem dopełniacza uszkadzają mielinę. [Martino i wsp., 2002; Fox, 2004; Dendrou i wsp., 2015; Bartosik-Psujek, 2014; Zéphir, 2018].

Koncepcja środowiskowa

Spośród czynników środowiskowych przede wszystkim pod uwagę brany jest niedobór witaminy D spowodowany zmniejszoną ekspozycją na światło w rejonach o większej zapadalności, nikotynizm i otyłość w dzieciństwie [Ascherio, 2013]. Według najnowszych badań witamina D może pełnić funkcję ochronną dla mieliny oraz modyfikować odpowiedź immunologiczną [Smolders i Damoiseaux, 2011; Wergeland i wsp., 2011].

Czynniki infekcyjne:

Wśród czynników infekcyjnych najczęściej wymienia się wirus Epstein-Barr (EBV), ludzki herpes wirus typu 6 (HHV-6) oraz zakażenia bakteryjne m.in Chlamydia [Ascherio, 2013; Ebers, 2008]. Obecnie zakłada się, że rozwój SR spowodowany jest współistnieniem predyspozycji genetycznej z czynnikami środowiskowymi, immunologicznymi i najprawdopodobniej infekcyjnymi. Prawdopodobnie nieznany czynnik etiologiczny u chorych z predyspozycją genetyczną powoduje aktywację układu immunologicznego [Decagne i wsp., 2008; Bartosik-Psujek, 2014]. Niezależnie od bezpośredniej przyczyny dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg przez, którą do ośrodkowego układu nerwowego migrują limfocyty T i B oraz makrofagi powodując okołonaczyniowy stan zapalny, co w dalszym etapie prowadzi do demielinizacji, zaniku, uszkodzenia aksonów, uszkodzenia oligodendrocytów, aktywacji mikrogleju, astrogliozy, tworzenia plak [Lassmann i wsp., 2007; Martino i wsp., 2002].

3. Przebieg stwardnienia rozsianego i jego monitorowanie

3.1. Przebieg kliniczny

Obecnie powszechnie w diagnostyce SR wykorzystywane są kryteria McDonalda w modyfikacji z roku 2017. Uwzględniają one rozsianie objawów neurologicznych w czasie i przestrzeni, jak również rozsianie w czasie i przestrzeni stwierdzone w badaniu MRI mózgowia, badaniu MR rdzenia kręgowego oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Do postawienia pewnego klinicznie rozpoznania konieczne jest jednoczesne stwierdzenie rozsiania w czasie, rozsiania w przestrzeni oraz wykluczenia innych przyczyn deficytu neurologicznego [Selmaj, 2005]. Do rozpoznania rozsiania w czasie (DIT dissemination in time) wystarczy stwierdzenie dwóch rzutów choroby, o rozsianiu w przestrzeni (DIS dissemination in space) świadczy obecność w badaniu neurologicznym objawów z dwóch lub większej liczby ognisk.

Rozsianie w przestrzeni może zostać potwierdzone już podczas jednorazowego epizodu dzięki stwierdzeniu w sekwencji T2 obecności przynajmniej dwóch ognisk w przynajmniej dwóch typowych lokalizacjach – okołokomorowej, korowej, podnamiotowej i rdzeniowej.

Rozsianie w czasie (DIT dissemination in time) potwierdza obecność co najmniej jednego ogniska ulegającego wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego o typowej lokalizacji i obecności co najmniej jednego ogniska w sekwencji T2. W przypadku braku wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego, co świadczy o nie uszkodzeniu bariery krew-mózg, konieczne jest stwierdzenie nowego ogniska w sekwencji T2 w kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego i stwierdzenie

obecności prążków oligoklonalnych w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego.

Rozpoznanie przewlekłe postępującej postaci stwardnienia rozsianego (PPMS primary progressive multiple sclerosis) wymaga, niezależnie od rzutów, postępującego przez co najmniej roku pogarszania stanu neurologicznego pacjenta ocenianego w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale), lub spełnienia dwóch z 3 warunków: obecności przynajmniej jednego ogniska hiperintensywnego w sekwencji T2 w badaniu MR mózgowia, więcej niż dwóch ognisk hiperintensywnych w sekwencji T2 w badaniu MR rdzenia kręgowego, obecności prążków oligoklonalnych w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego [Hartung i wsp., 2019; Thompson i wsp., 2018; Gobbin i wsp., 2019; Filippi i wsp., 2016].

W ujęciu klasycznym wyróżnia się cztery typy SR:

- postać rzutowo-remisyjną (RRSM relapsing remitting multiple sclerosis) - najczęstsza postać SR, która charakteryzuje się występowaniem rzutów i remisji podczas, których dochodzi do pełnego lub częściowego ustąpienia (zazwyczaj w późniejszych etapach choroby) objawów ubytkowych [Lublin i Reingold, 1996], po 20 latach trwania choroby konwersja w postać wtórnie postępującą choroby występują średnio 0.4-1.2 na rok,
- postać wtórnie postępująca SR (SPMS secondary progressive multiple sclerosis) charakteryzuje się powolnym, postępującym narastaniem objawów neurologicznych a poprzedzona jest RRMS [Lublin i Reingold, 1996], do konwersji zachodzi zazwyczaj około 40 r.ż.,
- postać pierwotnie postępująca SR (PPSM primary progressive multiple sclerosis) podobnie jak SPMS charakteryzuje się powolnym, postępującym narastaniem deficytu neurologicznego, jednakże z pominięciem okresu rzutów i remisji [Lublin i wsp., 1996],. PPSM gorzej rokuje, częściej dotyczy mężczyzn, pierwsze objawy występują około 40 r.ż, częściej występują deficyty ruchowe i zajęcie rdzenia kręgowego,
- postać postępująco-rzutowa SR (PRSM progressive relapsing multiple sclerosis) charakteryzuje się powolnym, postępującym pogarszaniem stanu neurologicznego pacjentów z okresowymi zaostrzeniami pod postacią rzutów, istotny jest postęp choroby w okresach między rzutami [Lublin i Reingold, 1996].

Zgodnie z danymi New York State Multiple Sclerosis Consortium (NYMSC) częstość występowania poszczególnych podtypów klinicznych SR wynosi: RRMS – 55 -59%, SPMS – 27 - 31%, PPMS – 9% i PRMS – 6% [Lublin i Reingold, 1996].

Wśród czynników wskazujących na duże prawdopodobieństwo rozwoju niesprawności należą zachorowanie powyżej 40 r.ż, płeć męska, objawy piramidowe, mózdkowe, objawy ze strony zwieraczy podczas pierwszego rzutu, szybki postęp niepełnosprawności, niepełne wycofanie się objawów ubytkowych po pierwszym rzucie, krótki odstęp czasu pomiędzy pierwszym a drugim rzutem, duża liczba rzutów w trakcie pierwszych 5 lat trwania choroby [Bonek i wsp., 2009].

W porównaniu ze zdrową populacją wśród pacjentów chorujący na SR średni czas życia jest skrócony o około 10 lat [Oh i wsp., 2018].

Termin klinicznie izolowany zespół (CIS clinically isolated syndrome) oznacza pierwszy epizod kliniczny wystąpienia objawów neurologicznych, mogący sugerować chorobę neurologiczną ośrodkowego układu nerwowego o podłożu zapalno-demielinizacyjnym. CIS z definicji zawsze jest procesem monofazowym, klinicznie zazwyczaj jednoogniskowym (najczęściej dotyczy nerwu wzrokowego, pnia mózgu, rdzenia kręgowego lub mózdku). Jakkolwiek niektórzy pacjenci prezentują początek wielobjawowy, co potwierdza rozsianie w przestrzeni [Miller i wsp., 2012].

W okresie 20 lat po przebytych epizodach CIS u 84% pacjentów wystąpił drugi rzut choroby, co oznacza konwersję w klinicznie pewne SR (CDMS clinically definite multiple sclerosis) [O’Riordan, 1998].

Pacjenci poniżej 30 roku życia, z wielobjawowym przebiegiem CIS, objawami ruchowymi, wyższą wyjściową oceną w skali EDSS mają zwiększone ryzyko konwersji w CDMS [West i wsp., 2006; Mowry i wsp., 2009]. Ryzyko konwersji CIS do CDMS wśród pacjentów, u których stwierdzono w surowicy obecność przeciwciał anti-MBP i anti-MOG wyniosło 95%, natomiast w przypadku braku w/w przeciwciał 23% [Bonek i wsp., 2009]. Również obecność zmian hiperintensywnych w sekwencji T2 zobrazowanych w badaniu rezonansu magnetycznego zwiększa ryzyko konwersji CIS w CDMS [Miller i wsp., 2012].

Radiologicznie izolowany zespół (RIS radiologically isolated syndrome) charakteryzuje się występowaniem w badaniu rezonansu magnetycznego typowych zmian dla SR bez obecności objawów klinicznych. W ciągu 5 lat u 30% pacjentów z RIS rozpoznany zostanie CDMS, u kolejnych 30% pojawią się nowe zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego [Okuda i wsp., 2014]. Czynnikiem ryzyka rozwoju CDMS są: płeć męska, obecność zmian w rdzeniu kręgowym, młodszy wiek [Okuda i wsp., 2011; Okuda i wsp., 2014; Lebrun i wsp., 2008; Lebrun i wsp., 2009].

3.2. Znaczenie neuroobrazowania w monitorowaniu stwardnienia rozsianego

Badanie tomografii rezonansu magnetycznego wykorzystywane jest zarówno w diagnostyce SR, gdzie dostarcza dowodów na rozsianie w czasie i przestrzeni, ale także do monitorowania przebiegu choroby i skuteczności leczenia. Obecność zmian w istocie białej wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego wśród pacjentów z CIS pozwala zidentyfikować pacjentów z większym ryzykiem rozwoju CDMS [Filippi i wsp., 2018]. Liczba ognisk w sekwencji T2 koreluje z stopniem niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS, jednak jedynie w zakresie od 1.5-4.5 pkt. [Housley i wsp., 2015]. Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby jak i jego ciężkość koreluje z liczbą i wielkością ognisk wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego [Brück i wsp., 1997; Katz i wsp., 1993; Khoury i wsp., 1994]. Atrofia mózgu czyli zanik istoty szarej, koreluje z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych oraz stopniem niepełnosprawności [Sastre-Garriga i wsp., 2017; Geurts i wsp., 2012]. U 50% pacjentów po podaniu środka kontrastowego uwidoczniło się wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych szczególnie w postaciach przewlekłe postępujących. Jednak ostatnie badania wskazują, że wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych jest niespecyficzne dla SR i występuje często w innych niezapalnych chorobach układu nerwowego [Absinta i wsp., 2015; Absinta i wsp., 2017].

Monitorowanie przebiegu choroby jak i leczenia opiera się na ocenie klinicznej (ocena stanu neurologicznego w tym niepełnosprawności, liczba rzutów), badaniu rezonansu magnetycznego (ocena obecności nowych zmian hiperintensywnych w sekwencji T2 i wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego). W ostatnim czasie pojawiają się sugestie, że ocena atrofi mózgu powinna zostać rutynowym elementem monitorowania przebiegu choroby jak i leczenia [Rio i wsp., 2017].

3.3. Biomarkery a monitorowanie przebiegu stwardnienia rozsianego

Prążki oligoklonalne (OCBs oligoclonal bands):

Obecność prążków oligoklonalnych (OCBs oligoclonal bands) oraz podwyższone stężenie IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym wśród pacjentów z rozpoznaniem SR pierwszy raz zostało opisane w 1957r [Lowenthal i wsp., 1960; Yahr i wsp., 1954]. Za nieprawidłowy wynik uznaje się występowanie w płynie mózgowo-rdzeniowym dwóch lub więcej OCBs innych niż w surowicy. Świadczy to o wewnątrzoponowej syntezie przeciwciał. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie jest obligatoryjne do rozpoznania RRSR, jakkolwiek według zrewidowanych kryteriów McDonald z 2017r obecność dwóch lub więcej OCBs w płynie mózgowo-rdzeniowym może zastąpić rozpoznanie DIT. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego jest natomiast konieczne do rozpoznania

PPSM oraz użyteczne w diagnostyce różnicowej [Simonsen i wsp., 2020]. Występowanie OCBs w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z CIS, stanowią niezależny czynnik ryzyka konwersji w CDMS [Fisniku i wsp., 2008; Arrambide i wsp., 2018].

AQP4 IgG:

Neuromyelitis optica (NMO) jest monofazową, zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Kryteria rozpoznania NMO obejmują między innymi obustronne zajęcie nerwów wzrokowych i trzech lub więcej segmentów rdzenia kręgowego [Wingerchuk i wsp., 2015]. NMO charakteryzuje się występowaniem w surowicy przeciwciał przeciwko kanałom wodnym – akwaporynie 4 (AQP4 IgG). Przeciwciała te obecne są u 60-90% pacjentów [Jarius i wsp., 2012].

4. Choroby towarzyszące SR

Poza bezpośrednim wpływem SR wiele chorób towarzyszących w znaczny sposób pogarsza jakość życia pacjentów. Wśród najważniejszych wymienić należy: fibromialgię, depresję, zespół przewlekłego zmęczenia, astmę oskrzelową, choroby zapalne jelit, niedoczynność tarczycy, padaczkę, chorobę afektywną dwubiegunową, schizofrenię, cukrzycę, chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie tętnicze [Edwards i Constantinescu, 2004].

5. Współistnienie autoimmunologicznych chorób układu nerwowego i cukrzycy

Dotychczas przeprowadzono wiele badań, które wykazały współistnienie chorób autoimmunologicznych z patologiami układu nerwowego i złącza nerwowo-mięśniowego. W wynikach tych analiz można poszukiwać wspólnych patomechanizmów, których poznanie przybliżyć może zrozumienie etiopatogenezy oraz wyjaśnić przebieg chorób neuroimmunologicznych.

5.1. Stwardnienie rozsiane i cukrzyca

Współistnienie cukrzycy ze stwardnieniem rozsianym wykazano w badaniach epidemiologicznych prowadzonych na wybranych populacjach chorych. W populacji duńskiej u chorych na cukrzycę typu

1 ryzyko wystąpienia SR wzrasta ponad 3-krotnie, natomiast u bliskich krewnych chorych na SR ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 wzrasta o 63% [Nielsen i wsp., 2006].

5.1.1. Uwarunkowania genetyczne

Podatność na rozwój chorób autoimmunologicznych związana jest z częstszym występowaniem alleli klasy II MHC (HLA DR4, DR 3, DQ2 i DQ8) u chorych na cukrzycę [Erlich i wsp., 1993] oraz towarzyszącymi cukrzycy ponad 30 innymi chorobami. Z kolei u 86% chorych na stwardnienie rozsiane wykrywa się allel DQ6, który występuje tylko u 33 % osób zdrowych [McDevitt, 2005]. Opisywane jest również występowanie HLA DR15Dw2 u chorych na SR. Niemalże dwukrotnie częściej (57%) wykrywa się DR2/Dw2 u chorych na SR w porównaniu do osób zdrowych (30%) [Steinman i wsp., 1994; Terasaki i wsp., 1976], podczas gdy u chorych na cukrzycę HLA DR2 nie występuje [Cohen i wsp., 1984]. U chorych na SR stwierdza się ponadto haplotyp DRB1*1501 – DQA1*0102-DQB1*0602 [Hillert i Olerup, 1993].

Loci nie związane z MHC, a identyfikowane u chorych na cukrzycę i SR to:

- IDDM2 - chromosom 11p15.5 [Davies i wsp., 1994; Haines i wsp., 1996],
- IDDM9 – chromosom 3q21,
- Xp11.1 – chromosom Xp11.1
- Xp11.4 – chromosom Xp11.4 [Becker, 1999].

Oczywiście współwystępowanie SR i cukrzycy uwarunkowane jest nie tylko predyspozycją genetyczną, ponieważ wykazano również wpływ czynników środowiskowych.

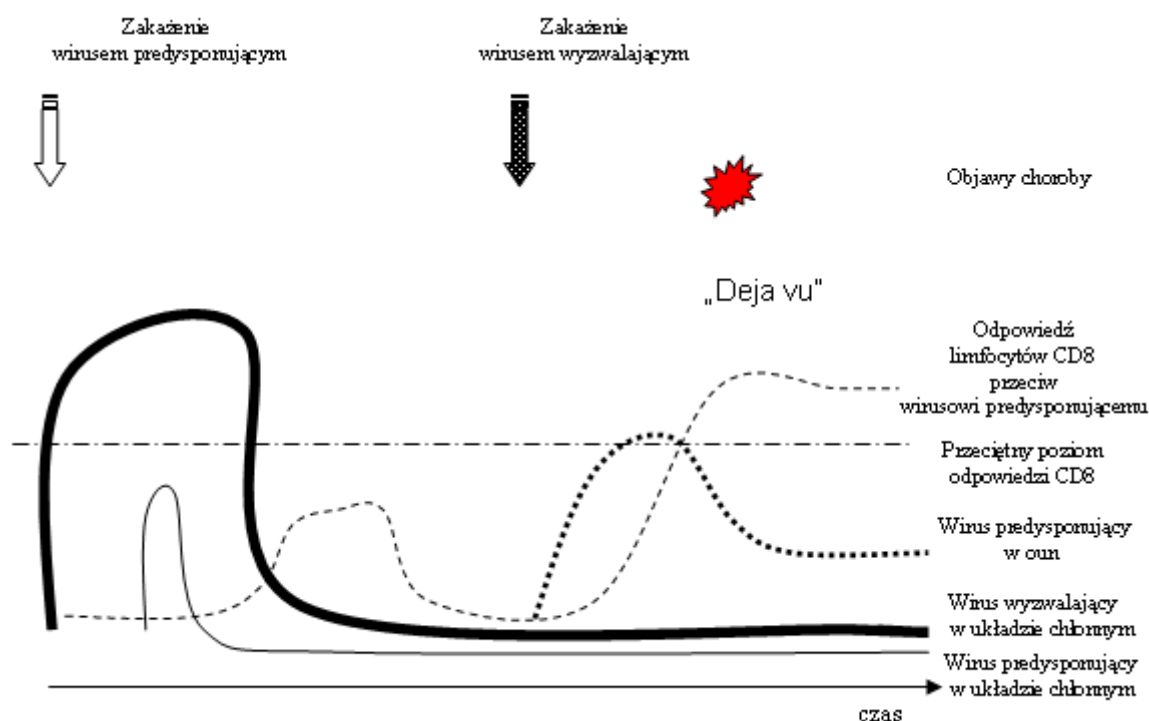
5.1.2. Zakażenia wirusami

Infekcje wirusowe należą do szeroko analizowanych przyczyn rozwoju zarówno SR, jak i cukrzycy. Wykazano znaczenie wrodzonej różyczki [Menser i wsp., 1978] i zakażenia wirusami Coxsackie [Gamble i wsp., 1969; Hyoty i wsp., 1995] w rozwoju cukrzycy typu 1. Natomiast badania epidemiologiczne u chorych na SR [Kurtzke i Bui Quoc, 1980] wykazały, że zakażenie wirusem między 13 a 15 rokiem życia zwiększa ryzyko choroby. W surowicach chorych na SR wykrywa się wyższe miano przeciwciał przeciwdrozwych niż u osób zdrowych [Adams i Imagava, 1962]. W inicjacji procesów autoimmunologicznych prowadzących do rozwoju SR uwzględnia się zakażenie koronawirusami, retrowirusami, wirusem Epsteina-Barr (EBV) i wirusem Herpes 6

[Fernandez Munoz i Celma Serrat, 2002; Alvarez-Lafuente i wsp., 2004]. Znaczenie ma również identyfikacja podtypów wirusa Herpes 6, ponieważ z podtypem 6B kontakt ma niemalże cała populacja ogólna, o czym świadczy występowanie u ponad 95% osób przeciwciał i może przetrwać w oligodendrocytach [Opsahl i Kennedy, 2005], natomiast przeciwciała przeciw podtypowi 6A wykrywane są w surowicach chorych z rzutami SR [Alvarez-Lafuente i wsp., 2004]. Ponadto w diagnostyce SR podkreśla się ostatnio znaczenie testu MRZ (ang. measles-rubella-zoster) wykazującego wewnątrzoponową produkcję specyficznych przeciwciał przeciw wirusom odry, różyczki i opryszczki [Jarius i wsp., 2017]. Dodatkowo wyniki testu MRZ stwierdza się nawet u 80 % chorych na SR [Jarius i wsp., 2017].

Infekcja wirusowa indukować może reakcję autoimmunologiczną w kilku mechanizmach:

- epitopy struktur wirusa stymulują limfocyty T uruchamiając zjawisko mimikry immunologicznej,
- antygeny uwalniane z tkanek ulegających uszkodzeniu w następstwie odpowiedzi immunologicznej indukowanej obecnością wirusa stymulują *de novo* autoreaktywne limfocyty T,
- superantygeny wirusowe stymulują autoreaktywne limfocyty T z receptorami V β [Fujinami i Oldstone, 1985; Oldstone, 1987; Miller i Karpus, 1994; McRae i wsp. 1995; Vanderlugt i wsp., 1998; Scherer i wsp., 1993].



Rycina 1. Zjawisko „deja vu” związane z infekcją wirusową (na podstawie [Merkler i wsp., 2006] w modyfikacji własnej – rycina opublikowana [Jernas i Michalak, 2007]).

Spośród hipotez związanych z udziałem zakażenia wirusem i indukcją reakcji autoimmunologicznej interesującym jest udokumentowane w badaniach doświadczalnych zjawisko wirusowego „deja vu” (Rycina 1) [Merkler i wsp., 2006]. Według tej hipotezy, pierwotne zakażenie wirusowe w dzieciństwie lub wtórna infekcja w przebiegu zakażenia innym wirusem (np. odry lub opryszczki) może prowadzić do przetrwania wirusa w określonym narządzie (np. ośrodkowym układzie nerwowym - oun, trzustce). U noworodka wirus może wnikać do oun przez niedojrzałą barierę krew – mózg u noworodków, a w późniejszym okresie drogą nerwów węchowych w przebiegu infekcji układu oddechowego, a drogą innych nerwów czaszkowych lub obwodowych w przebiegu zakażenia Herpes. Endogenna produkcja interferonów (np. interferonu beta) prowadzi do ustąpienia zakażenia, jednakże jeśli stymulacja limfocytów T jest niewydolna to dojdzie do przetrwania wirusa w oun lub innym narządzie (np. trzustce). Podobieństwo antygenów wirusa predisponującego (np. typu 6A wirusa Herpes) do antygenów wirusa wywołującego chorobę autoimmunologiczną (np. typ 6B wirusa Herpes) odpowiedzialne jest za zjawisko wirusowego „deja vu”, ponieważ w przypadku ponownego kontaktu z wirusem o tych samych epitopach uruchamiana jest reakcja immunologiczną z aktywacją cytotoksycznych limfocytów T co prowadzi do uszkodzenia narządu, w którym przetrwał wirus predisponujący. Zakażenie wirusem predisponującym nie powoduje jeszcze ani skutecznej eliminacji limfocytów T, ani pobudzenia wystarczającego do wywołania reakcji autoimmunologicznej. Uruchamiana jest ona dopiero po kontakcie z wirusem wywołującym.

Podkreślić należy, że założenia hipotezy wirusowego „deja vu” różnią się od zjawiska mimikry immunologicznej opierającego się podobieństwie antygenów patogenu i komórek gospodarza. Zaakceptowanie hipotezy wirusowego „deja vu” stanowić może punkt wyjścia do opracowania profilaktyki, wczesnej diagnostyki i leczenia niektórych chorób autoimmunologicznych, w tym SR i cukrzycy. Kluczowym dla takich działań jest jednak zidentyfikowanie wirusów predysponujących.

5.1.3. Cytokiny

Cytokiny, są cząsteczkami bardzo szeroko badanymi pod względem udziału w patofizjologii SR i cukrzycy. Transformujący czynnik wzrostu β (ang. transforming growth factor beta, TGF β) oddziałuje na wielu etapach odpowiedzi immunologicznej, jednakże z punktu widzenia niniejszych rozważań istotny jest jego wpływ immunosupresyjny, w wyniku którego dochodzi do ograniczenia reakcji związanej z zakażeniem wirusowym [Roberts i Sporn, 1990]. Czyni to TGF β ważnym uczestnikiem reakcji autoimmunologicznej.

TGF β wpływa hamująco na :

- powstawanie i proliferację cytotoksycznych limfocytów T [Fontana i wsp., 1989; Kehrl i wsp., 1986],
- ekspresję antygenów MHC II na komórkach prezentujących antygen [Loughlin i wsp., 1993],
- różnicowanie limfocytów CD4⁺ w komórki Th1 i Th2 [Sad i Mosmann, 1994],
- stymulację i różnicowanie monocytów/makrofagów, komórek dendrytycznych i komórek gębowych [Geissmann i wsp., 1999; Schmitt i Peguet-Navarro, 2002; Suzumura i wsp., 1993] oraz
- produkcję interleukiny-1 (IL-1), czynnika martwicy guza (TNF- α), interleukiny-6 (IL-6) i interferonu- γ (IFN- γ) przez aktywowany mikroglej [Schluesener i Lider i wsp., 1989].

Ekspresja TGF- β 1, TGF- β 2 i TGF- β 3 w przestrzeni okołonaczyniowej oraz makrofagach i astrocytach jest nasiloną w aktywnych plakach u chorych na SR [De Groot i wsp., 1999]. Potencjalne korzystne działanie TGF- β wykazano zarówno w badaniach doświadczalnych z EAE [Miller i wsp., 1992], jak i cukrzycy [Moritani i wsp., 1998].

Czynnik martwicy guza α (ang. tumor necrosis factor alpha, TNF α) jest cytokiną, która w zależności od środowiska patofizjologicznego wykazywać może działania prozapalne, lub przeciwzapalne. TNF α może wywoływać uszkodzenie oligodendrocytów u chorych na SR [Selmaj i Raine, 1988], zwiększa ekspresję MHC klasy I i cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłoka oraz napływ leukocytów na teren ognisk [Carlos i wsp., 1991]. W aktywnych plakach SR stwierdza się jego ekspresję, której intensywność koreluje ze stopniem demielinizacji [Cannella i Raine, 1995].

Jednakże wykazano również korzystne działanie TNF α na przebieg EAE [Paya i wsp., 1990] i w doświadczalnych modelach cukrzycy [Rabinovitch i wsp., 1997].

Interleukina-12 (IL-12) produkowana jest przez makrofagi oraz komórki dendrytyczne i stanowi kluczowy stymulator limfocytów Th1. Odpowiedzialna jest ona za kontrolę procesów wrodzonej oraz nabytej odporności poprzez zwiększanie odpowiedzi cytotoksycznych limfocytów T oraz produkcję interferonu- γ i innych cytokin uczestniczących w odpowiedzi przeciwwirusowej [Bi i wsp., 1995; Orange i wsp., 1994]. Ekspresję IL-12 wykazano w aktywnych plakach u chorych na SR, a w badaniach doświadczalnych miała ona korzystny wpływ na przebieg demielinizacji [Inoue i wsp., 1998], chociaż zjawisko to obserwowano wyłącznie po ograniczeniu infekcji wirusowej.

Z kolei podawanie zwierzętom doświadczalnym IL-12 powodowało odpowiedź limfocytów CD4⁺ przeciw komórkom beta wysp trzustkowych prowadzącą do rozwoju cukrzycy typu 1 [Trembleau i wsp., 1995]. IL-12 wskazywana jest jako jeden z celów terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 1 [Adorini, 2001], ponieważ jej ekspresja na makrofagach ulega zahamowaniu w wyniku aktywacji receptora Fc γ [Cappiello i wsp., 2001]. Efekt ten można osiągnąć specyficznymi antagonistami receptora IL-12 lub w następstwie dożylnego podania mieszanych ludzkich immunoglobulin powodujących aktywację receptora Fc γ [Nakahara i wsp., 2003].

5.1.4. Układ antygenów różnicowania CD40 – CD 154

Antygeny różnicowania CD40 – CD154 tworzą układ zaangażowany w procesy aktywacji i różnicowania limfocytów B [Van Kooten i Banchereau, 1996; Grewal i Flavell, 1996] oraz wydzielania interleukiny-12 przez komórki dendrytyczne [Kelsall i wsp., 1996]. Początkowo uznawano CD40 jako konstytutywny antygen różnicowania limfocytów B, dopiero kolejne badania wykazały jego obecność na komórkach dendrytycznych, makrofagach i astrocytach [Stout i Suttles, 1996]. Natomiast antygen CD154 (określany także CD40L) jest ligandem CD40, który występuje na aktywowanych limfocytach CD4⁺ i subpopulacji aktywowanych limfocytów B [Van Kooten i Banchereau, 1996; Schultze i wsp., 1997]. W następstwie stymulacji receptora limfocytów T dochodzi do zwiększenia ekspresji CD154, a przyłączenie CD154 do CD40 zaangażowane jest w procesy aktywacji limfocytów T [Van Kooten i Banchereau, 1996; Grewal i Flavell, 1996]. W badaniach doświadczalnych z EAE wykazano, że zablokowanie CD154 przeciwciałami łagodzi przebieg kliniczny oraz wydzielanie interferonu- γ [Gerritse i wsp., 1996; Howard i wsp., 1999]. Pobudzenie układu CD40-CD154 w warunkach doświadczalnego zapalenia wysp trzustkowych prowadziło do rozwoju cukrzycy [Balasa i wsp., 1997].

5.1.5. Układ Fas /Apo-1

Układ Fas/Apo-1 należy do rodziny receptorów czynnika martwicy guza (TNF), którego ligandem jest FasL, białko będące cytokiną z grupy TNF [Nagata i Golstein, 1995]. Fas ulega ekspresji na limfocytach, a z kolei FasL na cytotoksycznych limfocytach T, limfocytach T_H1 i komórkach NK.

Układ Fas/Apo-1 w odpowiedzi autoimmunologicznej uczestniczy w mechanizmach cytotoksycznych a jego komponenty ulegają nadmiernej ekspresji w komórkach β wysp trzustkowych u chorych na cukrzycę typu 1 oraz w plakach u chorych z SR [De Maria i Testi, 1998]. Mutacje genów *FAS* lub jego liganda *FASL* prowadzące do utraty funkcji białek Fas i FasL odpowiedzialne są za zespół zaburzeń autoimmunologiczno-limfoproliferacyjnych (ALPS, ang. autoimmune lymphoproliferative syndrome), który objawia się limfadenopatią i / lub splenomegalią oraz rozplemem limfocytów T $CD4^+CD8^-$ z receptorem $TCR\alpha\beta$ [Fisher i wsp. 1995; Straus, 1999].

Z kolei u osób z zaburzeniami autoimmunologicznymi w obrębie wielu narządów obserwowano zahamowanie eliminacji limfocytów T indukowanej przez Fas. Uwagę zwraca upośledzenie tego procesu u chorych na cukrzycę typu 1 współistniejącą z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym. W tych przypadkach aż 73% limfocytów T cechuje się opornością na działanie Fas prowadzące do ich śmierci, podczas gdy zjawisko to występuje u 16% osób z cukrzycą typu 1 jako jedyną chorobą, a jedynie u 3% osób zdrowych [DeFranco i wsp., 2001]. Obserwacja ta wskazuje na istotną rolę układu Fas/Apo-1 w patomechanizmach związanych z wielonarządowymi chorobami autoimmunologicznymi towarzyszącymi cukrzycy typu 1.

5.1.6. Inne układy antygenów różnicowania

Niewydolność układu supresorowych limfocytów T $CD4^+CD25^{hi}$ powodująca uruchomienie reakcji autoimmunologicznej i jest wspólnym dla SR i cukrzycy zaburzeniem regulacji [Viglietta i wsp., 2004; Salomon i wsp., 2000].

5.1.7. Autoprzeciwciała u chorych na SR i cukrzycę

U chorych na cukrzycę typu I wykrywa się obecność przeciw :

- proinsulinie,
- fosfatazie tyrozyny IA2,
- dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD, ang. glutamic acid decarboxylase) – GAD 65, GAD 67 oraz

- autoantygenowi komórek wysp trzustkowych 69 kDa (ICA69, ang. islet cell autoantigen of 69 kDa) [Abiru i Eisenbarth, 2000]

U chorych na SR stwierdza się obecność przeciwciał przeciw:

- białku zasadowemu mieliny (MBP, ang. myelin basic protein),
- białku proteolipidu (PLP, ang. proteolipid protein),
- glikoproteinie związanej z mielina (MAG, ang. myelin associated glycoprotein),
- glikoproteinie związanej z mielina oligodendrocytów (MOG, ang. myelin oligodendrocyte glycoprotein) [Schmidt i wsp. 1999; Colombo i wsp., 1997],
- transaldolazie oligodendrocytów (30.8% chorych) [Banki i wsp., 1994],
- α B – krystalinie [vanNoort i wsp., 1995],
- 3'- fosfodiesterazie 2'-3'-cyklicznych nukleotydów (70% chorych) [Walsh i Murray, 1998],
- proteosomowi (66% chorych) [Mayo i wsp., 2002].

Przeciwciała anty-GAD wykrywa się u chorych na SR, ale również na miastenię [Ohta i wsp., 1996] oraz cukrzycę typu I, chociaż w tym ostatnim przypadku było ono najwyższe.

Wykorzystanie kliniczne oznaczeń autoprzeciwciał jest nadal dość ograniczone ponieważ ich znaczenie jest nadal niepewne lub poznane w ograniczonym stopniu. Wykazanie krzyżowych reakcji wprowadza interesujący przyczynek dla zrozumienia mechanizmów chorób autoimmunologicznych. Przeciwciała anty-MOG wiążą się z fragmentem BTN₇₆₋₁₀₀ butyrofiliny (BTN) - białka mleka [Guggenmos i wsp., 2004]. Występuje ona w gruczole piersiowym jedynie w okresie laktacji, ale po przedostaniu się do przewodu pokarmowego uruchomić może odpowiedź autoimmunologiczną. Podobne zjawisko mimikry immunologicznej między reakcją z białkami mleka krowiego i mieliny wykazano w modelu EAE [Winer i wsp., 2001; Stefferl i wsp., 2000]. Z kolei w rozważaniach dotyczących zjawisk autoimmunologicznych u chorych na cukrzycę typu I bierze się pod uwagę rolę peptydu albuminy wołowej [Karjalainen i wsp., 1992].

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują zatem na wspólne wątki pomiędzy patomechanizmami rozwoju SR i cukrzycy typu I.

5.2. Miastenia i cukrzyca

Współistnienie miastenii z innymi chorobami autoimmunologicznymi znane jest praktykującym klinicytom od dawna. Do klasycznych obserwacji klinicznych należy współistnienie miastenii z chorobą Addisona-Biermera, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy Hashimoto [Green i wsp., 1988] i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [Foroozan i Sambursky, 2003].

U krewnych chorych na miastenię obserwowano również częstsze występowanie cukrzycy [Strokov i wsp., 1986]. Interesujący jest udział grasicy w patofizjologii obu chorób. O ile patologia grasicy u chorych na miastenię jest dobrze udokumentowana, to rola tego narządu rozwoju cukrzycy pozostawia wiele niejasności. Jednakże u chorych na cukrzycę wykazano większą podatność na chorobę u osób z wykładnikami eliminacji reaktywnych wobec insuliny limfocytów T [Pugliese i wsp., 1997].

Na możliwość występowania wspólnych mechanizmów wskazuje zespół Schmidta cechujący się współistnieniem autoimmunologicznych zaburzeń endokrynologicznych (cukrzyca typu 1, niewydolność nadnerczy i niedoczynność tarczycy) z miastenią [Carpenter i wsp., 1964].

5.2.1. Uwarunkowania genetyczne

U chorych na miastenię zidentyfikowano najczęściej występujące geny kodujące cząsteczki MHC klasy II: HLA B8 i HLA DR3 [Bell i wsp., 1986; Kaul i wsp., 1994; Pirskanen i wsp., 1972; Feltkamp i wsp., 1974; Naeim i wsp., 1978; Compston i wsp., 1980] oraz polimorfizm genu HLA DQβ [Bell i wsp. 1986]. Natomiast w grupie osób z miastenią rasy kaukaskiej i z haplotypem B8 i/lub DR3 nie wykazywano obecności graszaczaka, ale identyfikowano przeciwciała przeciw receptorom dla acetylocholino [Feltkamp i wsp., 1974; Naeim i wsp., 1978; Compston i wsp., 1980].

5.2.2. Autoprzeciwciała u chorych na miastenię

Częstość wykrywania autoprzeciwciał u chorych na miastenię jest większa niż w przypadkach SR, czy cukrzycy:

- aż w 85% przypadków stwierdza się obecność przeciwciał przeciw receptorom dla acetylocholino [Lindstrom i wsp., 1976], rzadziej występują przeciwciała przeciw :
- specyficznej dla mięśni kinazie (MuSK, ang. muscle-specific kinase) [Hoch i wsp., 2001] - u 8%,
- tytynie,
- aktyninie,

- rianodynie [Agius i wsp., 2003]
- białku 4 związanemu z receptorem lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4) – 1%,
- oraz białkom nie związanym ze złączem nerwowo-mięśniowym: interferonowi-2 α , interferonowi- ω i IL-12 [Meager i wsp., 2003].

Wśród chorych na miastenię 6 % przypadków jest seronegatywna, natomiast cukrzyca występuje wyłącznie w grupie seropoztywnej [Toth i wsp., 2006]. Wśród tych chorych cukrzycę typu 1 stwierdzano w 10% przypadków, a cukrzycę typu 2 u 8%. W większości przypadków (86%) cukrzyca typu 1 występowała przed rozpoznaniem miastenii, a u chorych tych nie stosowano wcześniej steroidoterapii. Z kolei w grupie chorych na cukrzycę typu 2 systemowe podawanie steroidów zastosowano przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem cukrzycy.

Objawy miastenii z towarzyszącymi przeciwciałami przeciw receptorom dla acetylocholiny obserwowano w modelu doświadczalnym cukrzycy u myszy [Quintana i wsp., 2003]. Opisano również przypadek chorego na miastenię i cukrzycę typu 1 z przeciwciałami przeciw receptorom dla acetylocholiny i anty-GAD [Kitae i wsp., 2001] oraz chorego na raka jasnokomórkowego nerki leczonego wysokimi dawkami interleukiny 2 [IL-2], u którego wystąpiły objawy miastenii i cukrzycy typu 1 [Fraenkel i wsp., 2002].

6. Adipokiny jako cząsteczki regulujące metabolizm

Adipokiny nazywane również adipocytokinami są cząsteczkami regulującymi metabolizm i mediatorami reakcji immunologicznych produkowanymi przez białą tkankę tłuszczową. Należą do nich cytokiny (np. TNF, IL-6), składowe dopełniacza (C1q, C3-desArg), czynniki wzrostu, hormony (leptyna, rezystyna, adiponektyna, waspina, białko 4 wiążące retinol, apelina, wisfatyna), prostacykliny i enzymy (waspina) [Blüher, 2014]. Biorą one również udział w regulacji procesów energetycznych, utrzymaniu hemostazy, angiogenezie, osteogenezie, regulują ciśnienie krwi oraz wzrost i funkcje śródbłonnków. Adipocytokiny bezpośrednio lub pośrednio wpływają na mózg, wątrobę i mięśnie szkieletowe [Fasshauer i Blüher, 2015, Jasińska i Pietruczuk, 2010].

6.1. Prozapalne adipokiny

6.1.1. Leptyna

Spośród adipokin istotną rolę w rozwoju zaburzeń towarzyszących stwardnieniu rozsianemu pełni leptyna (LPT). Leptyna została odkryta w 1994 roku. LPT jest białkiem o masie 16 kD, zbudowana jest ze 167 aminokwasów [Zhang i wsp., 1994]. Gen kodujący zlokalizowany jest na chromosomie 7. Receptor dla leptyny (LEPR) występuje w 5 izoformach i należy do cytokin I klasy [Tartaglia i wsp., 1995]. Główną drogą transmisji sygnału przez LPT w komórce jest aktywacja ścieżki JAK-STAT przy udziale receptora LEPRb [Belgardt i wsp., 2010].

Stężenie leptyny w surowicy jest wprost proporcjonalne do masy ciała, 2-3 krotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn [Stachowicz i wsp., 2013]. Stężenie LPT wykazuje wahania dobowe i najniższe wartości osiąga w godzinach popołudniowych, najwyższe w natomiast w godzinach nocnych [Sinha i wsp., 1996].

Jest ona wydzielana głównie przez adipocyty i pierwotnie uznawana była za czynnik regulujący na poziomie neuronów podwzgórza przyjmowanie pokarmów i wydatek energetyczny. Poprzez zahamowanie wydzielania neuropeptydu Y i ARP (ang. Agouti-related Protein) oraz pobudzenie wydzielania proopiomelanokortyny powoduje ona ograniczenie przyjmowania pokarmów. Jej obwodowe stężenie zmniejsza się w nocy, a wzrasta po przyjęciu posiłku. Z kolei u osobników z otyłością stężenie leptyny w surowicy jest podwyższone.

Jednocześnie niedobór leptyny wiąże się z ryzykiem rozwoju otyłości, insulinooporności i cukrzycy. Insulinooporność, której znaczenie dla mechanizmów towarzyszących chorobom układu nerwowego wykazano w ostatnich latach, określa się obecnie na podstawie dwóch wskaźników – QUICKI i HOMA, do których obliczenia wykorzystuje się wyniki oznaczeń glikemii i insulinemii.

Leptyna zwiększa insulino-wrażliwość, hamuje glukoneogenezę w wątrobie oraz zwiększa transport glukozy do mięśni szkieletowych [Kamohara i wsp., 1997; Kusakabe i wsp., 2009; Toyoshima i wsp., 2005; Petersen i wsp., 2002]. Ma również istotny wpływ na metabolizm lipidów obniżając stężenie triglicerydów (TAG), pobudzając oksydację lipidów oraz hamując lipogenezę [Elimam i wsp., 2002; Müller i wsp., 1997; William i wsp., 2002].

6.1.2. Rezystyna

Rezystyna (REZ) jest adipokiną prozapalną należącą do grupy białek bogatych w cysteinę nazywanych RELM (resistins-like molecules). Białko to zostało odkryte w 2001 roku. Gen kodujący rezystynę u myszy zlokalizowany jest na chromosomie 8, ludzi na chromosomie 19 [Pang i Lee,

2006]. Rezystyna jest białkiem zbudowanym ze 108 aminokwasów o masie 12,5 kDa [Steppan i wsp., 2001].

Stężenie w surowicy tej prozapalnej adipokiny wynosi 15 ng/ml i jest wyższe u kobiet, rośnie z wiekiem i pod wpływem glukozy, obniża się w stanie głodu [Rajala i wsp., 2004]. Jak do tej pory nie zidentyfikowano receptora REZ. Prawdopodobnie przez wiązanie z receptorem TLR4 stymuluje produkcję cytokin prozapalnych oraz indukuje insulinooporność [Benomar i wsp., 2012]. Innym receptorem związanym z efektem prozapalnym REZ jest białko CAP-1 [Lee i wsp., 2014].

Wiedza o roli REZ jak do tej pory opiera się przede wszystkim na badaniach prowadzonych na zwierzętach. W przypadku ludzi wyniki badań w większości przypadków są niejednoznaczne. Stężenie REZ w surowicy jest wprost proporcjonalne do wartości wskaźnika BMI [Kopff i Jagger, 2006]. Podstawowym miejscem syntezy REZ u ludzi są leukocyty, monocyty i makrofagi obecne w tkance tłuszczowej. W niewielkim stopniu syntetyzowana jest w adipocytach [Patel i wsp., 2003]. REZ związana jest z otyłością, cukrzycą, rozwojem insulinooporności [Kim i wsp., 2001, Morash i wsp., 2002]. Od niedawna zwraca się uwagę na udział REZ w rozwoju leptynoporności. [Asterholm i wsp., 2014].

Wpływ REZ na rozwój insulinooporności oraz nietolerancji glukozy wynika z indukcji glukoneogenezy oraz glikogenolizy, zahamowania glikogenezy. Również bezpośrednie osłabienie działania insuliny, zmniejszenie wychwytu zwrotnego glukozy poprzez zmniejszenie ekspresji GLUT 4 oraz zahamowanie sygnalizacji insulinowej może mieć związek z rozwojem insulinooporności [Lehrke i wsp., 2004].

W zdrowej populacji wykazano związek między stężeniem rezystyny a zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2, niezależnie od płci, który był tłumaczony współistnieniem otyłości lub obecnością stanu zapalnego [Chen i wsp., 2008].

REZ uczestniczy także na metabolizm tkanki tłuszczowej – hamuje adipogenezę, zmniejsza produkcję adiponektyny przez adipocyty oraz nasila lipolizę [Ort i wsp., 2005].

6.2. Przeciwwzapalne adipokiny

6.2.1. Adiponektyna

Adiponektyna jest glikoproteiną o masie 30 kD składającą się z 244 aminokwasów. Odkryta zastała w 1995r. W 83% jest homologiczna z adiponektyną mysia [Nakano i wsp., 1996; Scherer i wsp., 1995]. Wytwarzana jest w adipocytach białej tkanki tłuszczowej w postaci monomerów i ulega oligomeryzacji w surowicy [Fang i Judd, 2018]. Gen kodujący adiponektynę (gen ACDC) zlokalizowany jest na chromosomie 3q27 [Kadowaki i Yamauchi, 2005]. Adiponektyna występuje

w trzech izoformach: o wysokiej masie cząsteczkowej (high molecular weight – HMW), o średniej masie cząsteczkowej (medium molecular weight – MMW) i o niskiej masie cząsteczkowej (low molecular weight – LMW) [Peterlin i wsp., 2008]. U mężczyzn przeważa izoforma HMW, u kobiet izoforma LMW. Stężenie adiponektyny jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn [Böttner i wsp., 2004]. Stężenie adiponektyny jest odwrotnie proporcjonalne do masy ciała i BMI, podstawowym miejscem syntezy adiponektyny jest tkanka tłuszczowa, jest również produkowana przez kardiomiocyty [Kovacova i wsp., 2011, Matsuzawa i wsp., 2004; Wang i wsp., 2010].

Adiponektyna działa za pośrednictwem receptorów AdipoR1 występujących głównie w mięśniach szkieletowych i AdipoR2 zlokalizowanych w tkance wątrobowej [Kadowaki i Yamauchi, 2005]. Adiponektyna nasila utlenianie kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej białej oraz tkance mięśniowej. Odbywa się to poprzez stymulację syntezy i aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie triglicerydów. W wątrobie również hamuje glukoneogenezę i uwrażliwia tkanki na insulinę [Matsuzawa i wsp., 2004; Matsuzawa, 2010; Meier, 2004; Shetty i wsp., 2004]. Ze względu na niższe stężenie adiponektyny u osób otyłych efekt zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę jest osłabiony, co wiąże się z rozwojem insulinooporności, nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2.

Aktywuje m. in. receptor PPAR gamma, który ma związek z rozwojem insulinooporności, promuje fosforylację AMP co powoduje zahamowanie glukoneogenezy wątrobie oraz pobudza utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych w miocytach [Yamauchi i wsp., 2002; Kubota i wsp., 2002; Kubota i wsp., 1999].

Stężenie adipokiny w surowicy zmniejsza się pod wpływem glikokortykoidów, agonistów receptorów beta, TNF alfa, rośnie w sytuacji utraty masy ciała i pod wpływem IGF-1 [Arita, 2012; Fasshauer i wsp., 2001; Fasshauer i wsp., 2002; Halleux i wsp., 2001; Hu i wsp., 1996]. Wykazano ujemną korelację ze stężeniem insuliny oraz trójglicerydów. Natomiast dodatnią korelację wykazano ze stężeniem HDL [Chan i wsp., 2004]. Adiponektyna ma również wpływ na strukturę tkanki kostnej hamując proliferację i różnicowanie osteoklastów i pobudzając proliferację osteoblastów [Naot i wsp., 2016].

7. Rola adipokin jako mediatorów reakcji autoimmunologicznych

Ze względu na pro- i przeciwzapalny wpływ adipokin mogą one uczestniczyć w procesach autoimmunologicznych.

7.1. Prozapalne adipokiny

7.1.1. Leptyna

Liczne badania wykazały oddziaływanie leptyny na układ immunologiczny. Pobudzenie makrofagów i limfocytów T przez leptynę prowadzi do produkcji prozapalnych cytokin (Th-1) przez te komórki. Leptyna zaliczana jest do adipokin o działaniu prozapalnym. W badaniach doświadczalnych u myszy stwierdzono zaangażowanie leptyny w patomechanizmy związane z rozwojem EAE (ang. experimental autoimmune encephalomyelitis, doświadczalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego). Udział leptyny w procesach związanych z prozapalnymi reakcjami układu immunologicznego w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzają badania wykazujące oporność myszy z niedoborem leptyny na rozwój EAE. U chorych ze stwardnieniem rozsianym wykazano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem leptyny a odsetkiem regulatorowych limfocytów T CD4⁺ CD25⁺ [Matarese i wsp., 2005]. Ponadto zaobserwowano zwiększenie stężenia leptyny w surowicy w okresie remisji u chorych z postacią rzutowo – remitującą stwardnienia rozsianego [Frisullo i wsp., 2007]. Znany jest jak dotąd modulujący wpływ leptyny na komórki dendrytyczne [Mattioli i wsp., 2008]. Wykazano obecność receptora dla leptyny na niedojrzałych i dojrzałych ludzkich komórkach dendrytycznych oraz pobudzanie przez nią procesu fosforylacji czynników transkrypcyjnych STAT-3 (ang. signal transducers and activators of transcription). Leptyna ponadto pobudza produkcję interleukiny-1 β , interleukiny - 6, interleukiny – 12, czynnika martwicy guza- α oraz białka zapalnego makrofagów - 1 (MIP1 α) oraz wywołuje zmiany morfologiczne w komórkach dendrytycznych i rearanżację mikrofilamentów aktynowych. Poprzez zahamowanie wytwarzania interleukiny-10 w komórkach dendrytycznych leptyna pobudza przekształcenie limfocytów T w komórki Th1.

7.1.2. Rezystyna

Mechanizm prozapalny REZ opiera się na stymulacji ekspresji TNF alfa, IL 1, IL6, IL 12. Zwrotnie IL 1, IL 6, TNF alfa, oraz LPS pobudzają sekrecję REZ [Bokarewa i wsp., 2005; Silswal i wsp., 2005]. Wśród pacjentów z wykładnikami infekcji wykazano wyższe stężenie rezystyny w porównaniu z grupą osób zdrowych oraz stwierdzono istotną korelację między stężeniem rezystyny a stężeniem markerów zapalnych m.in CRP [Lehrke i wsp., 2004]. Podwyższone stężenie REZ wykazano m.in. u pacjentów chorujących na RZS, colitis ulcerosa oraz chorobę Leśniowskiego-

Crohna [Konrad i wsp., 2007].

U osób z potwierdzonym rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów wykazano w płynie stawowym wyższe stężenie rezystyny niż u osób zdrowych, a ponadto dodatnią korelację między rezystyną a IL-6 i liczbą leukocytów w płynie stawowym [Bokarewa i wsp., 2005].

Wpływ REZ na rozwój miażdżycy, która jest stanem zapalnym, spowodowany jest pobudzeniem proliferacji śródbłonnków przez zwiększeniem wydzielania MPC1 i VCAM1 oraz nasileniem angiogenezy [Verma i wsp., 2003].

7.2. Przeciwwzapalne adipokiny

7.2.1. Adiponektyna

Adiponektyna hamuje proliferację mielomonocytów oraz wygasza reakcję zapalną w aterogenezie przez ograniczenie przylegania monocytów do komórek śródbłonka oraz zmniejszanie produkcji: naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM-1, ang. vascular-cell adhesion molecule), międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1, ang. intercellular-adhesion molecule 1) oraz selektyny E. Mechanizm ten może mieć korzystny, hamujący wpływ na rozwój procesów miażdżycowych [Żurawska i Drzewoski, 2004; Haluzik i wsp., 2004; Kadowaki i Yamauchi, 2005].

Wspomnieć również należy o ośrodkowym działaniu adiponektyny. Obecność receptorów dla adiponektyny stwierdzono u myszy w podwzgórzu oraz wykazano jej obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym [Kusminski i wsp., 2007].

Mechanizm przeciwwzapalny polega na ograniczeniu aktywacji i proliferacji limfocytów T, inhibicji fagocytozy, inhibicji „wybuchu tlenowego” (ang. respiratory burst) oraz nasileniu sekrecji przeciwwzapalnej IL-10, zahamowaniu sekrecji TNF alfa. Zaobserwowano również odwrotną korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a markerami stanu zapalnego (CRP, IL-6) u osób otyłych i z insulinoopornością [Shetty i wsp., 2004; Guzik i wsp., 2006; Fantuzzi, 2008].

Powyższe obserwacje stały się przyczynkiem do podjęcia badań nad znaczeniem klinicznym stężenia krążących adipokin u chorych na stwardnienie rozsiane, których wyniki przedstawiono w niniejszej pracy.

II. Cel pracy

Celem pracy była analiza stężeń krążących adipokin (leptyny, rezystyny, adiponektyny) w surowicy chorych z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego (SR) oraz ich związku z przebiegiem klinicznym choroby oraz wpływem leczenia immunomodulującego.

Analiza dokonywana była poprzez:

- określenie stężeń krążących adipokin w surowicy chorych ze stwardnieniem rozsianym,
- porównanie stężeń adipokin u chorych ze stwardnieniem rozsianym i miastenią,
- badanie wpływu standardowej steroidoterapii stosowanej podczas leczenia rzutu choroby na stężenie krążących adipokin,
- określenie wpływu leków immunomodulujących (interferon beta 1b, octan glatirameru) na poziom krążących adipokin.

III. Pacjenci i metodyka

1. Pacjenci

1.1. Grupa badana, grupa porównawcza, grupa kontrolna

Projekt badawczy będący źródłem wyników prezentowanych w niniejszej rozprawie zaplanowany i zrealizowany został jako randomizowane badanie prospektywne.

Do badania włączono 104 chorych z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego (SR) hospitalizowanych w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego im.K.Marcinkowskiego w Poznaniu i chorych ze stwardnieniem rozsianym uczestniczących w programie NFZ leczenia immunomodulującego.

Grupę badaną stanowiło :

- 65 chorych na SR zakwalifikowanych do leczenia interferonem beta 1b (IFNB),
- 39 chorych z SR zakwalifikowanych do leczenia octanem glatirameru (GA).

Grupa porównawcza obejmowała 28 chorych z rozpoznaną miastenią (MG).

Ponadto do badania włączono 66 chorych z rzutem SR leczonych metyloprednizolonem podawanym dożylnie i nie uczestniczących w programie leczenia immunomodulującego.

Osoby włączane były do badania w sposób randomizowany a losowość doboru osób badanych uwarunkowana była kolejnością ich zgłaszania się do ośrodka badawczego. Natomiast przydzielanie do grup leczonych INF lub GA odbywało się zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia immunomodulującego. Kryteria kwalifikacji do leczenia INF i GA obejmują rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, które opiera się na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010). Wykonane musi być również badanie rezonansu magnetycznego, przed i po podaniu środka kontrastowego. W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego konieczne jest wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo stwierdzenie co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją. Pacjent musi również uzyskać co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji oraz podpisać pisemną deklarację współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki środowiskowej. Wszystkie w/w kryteria muszą być spełnione łącznie.

W przypadku GA istnieje możliwość włączenia do leczenia kobiet ciężarnych po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku.

Punktowy system kwalifikacji obejmuje:

1) czas trwania choroby:

a) od 0 do 3 lat - 6 pkt.,

b) od 3 do 6 lat - 4 pkt.,

c) powyżej 6 lat - 2 pkt.,

2) liczbę rzutów choroby w ostatnim roku:

a) 3 i więcej - 5 pkt.,

b) od 1 do 2 - 4 pkt.,

c) brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt.,

d) brak rzutów - 1 pkt.,

3) stan neurologiczny w okresie międzyczutowym (przy rozpoczynaniu leczenia):

a) EDSS od 0 do 2 - 6 pkt.,

b) EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt.,

c) EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt.

Na monitorowanie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru składają się badania laboratoryjne (morfologia, próby wątrobowe, mocznik, kreatynina, TSH, badanie ogólne moczu), badanie MRI i ocena neurologiczna. Badania laboratoryjne wykonywane są przez pierwsze 6 miesięcy leczenia co 3 miesiące a następnie co 6 miesięcy. Jedynie morfologia i parametry wątrobowe wykonywane są co 3 miesiące. Badanie MRI głowy przed i po podaniu środka kontrastowego wykonywane po każdych 12 miesiącach leczenia. Po każdym z 12 miesięcy leczenia na podstawie badania neurologicznego (ocena w skali EDSS), badania MRI głowy oraz oceny przebiegu choroby podejmowana jest decyzja dotycząca kontynuowania leczenia.

Do grupy kontrolnej włączono 39 zdrowych ochotników spełniających kryteria włączenia i wyłączenia oraz w wieku dobranym do grupy badanej.

1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia z badania

Do analizy zakwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem według kryteriów McDonalda z 2010 roku, klinicznie pewnym stwardnieniem rozsianym w postaci rzutowo-remitującej.

Kryteria wyłączenia stanowiły :

- pierwotnie lub wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego,
- rozpoznane choroby autoimmunologiczne: toczeń układowy i inne choroby tkanki łącznej, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ADEM), zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO), choroby tarczycy, celiakia, autoimmunologiczne zapalenia jelit, sarkoidoza,
- infekcje ośrodkowego układu nerwowego,
- aktualne lub przebyte leczenie immunosupresyjne.

W grupie chorych na SR włączano również osoby z cukrzycą, niezależnie od jej typu i sposobu leczenia. Powodem takiego postępowania był z jednej strony zamiar oceny wpływu towarzyszącej SR cukrzycy na badane parametry, a z drugiej potrzeba kliniczna bliższego poznania mechanizmów występujących w tej podgrupie chorych. Wśród 104 chorych na SR 15 chorowało na cukrzycę w tym 7 na cukrzycę insulinozależną. W tej grupie pacjentów nie obliczano współczynnika HOMA-IR. Spośród 28 chorych na miastenie u 5 rozpoznano cukrzycę, natomiast w 3 przypadkach cukrzycę insulinozależną.

2. Metodyka

2.1. Badanie neurologiczne i ocena klinimetryczna

U wszystkich pacjentów włączanych do badania przeprowadzano wywiad i kwalifikowano ich według kryteriów włączenia i wyłączenia. Badanie neurologiczne i klinimetryczne prowadzono według poniższych protokołów. Od wszystkich chorych zbierano szczegółowy wywiad dotyczący objawów deficytu neurologicznego oraz przebiegu choroby przy włączaniu do badania. Protokół badania neurologicznego przedstawiono w załączniku 1. Oceny klinimetrycznej dokonywano na podstawie skali EDSS [Kurtzke, 1983] (załącznik 2).

Następnie badanie neurologiczne i ocenę klinimetryczną powtarzano po 1, 2 i 3 latach leczenia immunomodulującego.

U wszystkich chorych na SR włączanych do badania oceniano wyniki badań neuroobrazowych uwzględniając liczbę i lokalizację zmian demielinizacyjnych w tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego.

Ponadto obliczano indeks masy ciała (BMI, ang. body mass index) według wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa [kg]} / \text{wzrost}^2 [\text{m}^2]$$

2.2. Badania laboratoryjne i ocena stanu metabolicznego

U wszystkich badanych oznaczano glikemię standardową metodą enzymatyczną.

Poziom insuliny oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA, BioSource).

Wskaźnik insulinooporności HOMA – IR obliczano według wzoru :

$$\text{HOMA – IR (insulin – resistance) index} = [\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glikemia (mg/dl)}] / 405$$

Oznaczeń glikemii i insulinemii u chorych na SR dokonywano przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego.

2.3. Schemat badania

Od wszystkich badanych przed włączeniem leczenia pobierano krew w celu wykonania badania stężenia leptyny, adiponektyny i rezystyny w surowicy.

U chorych na SR z rzutem choroby leczonych metyloprednizolonem drugie pobranie krwi dokonywane było w ciągu 1 doby od zakończenia terapii.

W grupie chorych leczonych immunomodulacyjnie (interferon beta 1b, octan glatirameru) kolejne pobrania krwi następowały po 1 i po 6 miesiącach terapii.

2.4. Oznaczenia adipokin

Adipokiny w surowicy osób badanych oznaczano metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testów, których charakterystykę podano poniżej.

2.4.1. Leptyna

Stężenie leptyny w surowicy oznaczano zestawem Leptin (Sandwich) ELISA firmy DRG Diagnostics (nr kat. EIA – 2395). Do opracowania wyników analiz wykorzystywano 5 – punktową krzywą standardową dla stężeń od 0 do 100 ng/ml (0 - 100 000 pg/ml). Podczas każdej z serii analiz używano dwóch surowic kontrolnych. Analizy wzorców do krzywej standardowej i surowice kontrolne zawsze przeprowadzano podwójnie. W serii surowic badanych podwójnych analiz dokonywano przynajmniej w 10 przypadkach na 80 oznaczeń. Określono współczynnik zmienności analiz pomiędzy testami, który wynosił 8% (CV=8%). Czułość testu wynosi 1 ng / ml (1000 pg /ml).

2.4.2. Rezystyna

Stężenie rezystyny w surowicy oznaczano zestawem Resistin (Sandwich) ELISA firmy DRG Diagnostics (nr kat. EIA – 4572). Do opracowania wyników analiz wykorzystywano 6 – punktową krzywą standardową dla stężeń od 1 do 50 ng/ml (0 - 50 000 pg/ml). Podczas każdej z serii analiz używano dwóch surowic kontrolnych. Analizy wzorców do krzywej standardowej i surowice kontrolne zawsze przeprowadzano podwójnie. W serii surowic badanych podwójnych analiz dokonywano przynajmniej w 10 przypadkach na 80 oznaczeń.

Określono współczynnik zmienności analiz pomiędzy testami, który wynosił 10,27% (CV= 10,27%). Czułość testu wynosi 0,033 ng / ml (33 pg /ml).

2.4.3. Adiponektyna

Stężenie adiponektyny w surowicy oznaczano zestawem DRG Adiponectin (human) ELISA firmy DRG Diagnostics (nr kat. EIA – 4177). Do opracowania wyników analiz wykorzystywano 7 – punktową krzywą standardową dla stężeń od 1,56 do 100 ng/ml (1560 - 100 000 pg/ml). Podczas każdej z serii analiz używano dwóch surowic kontrolnych. Analizy wzorców do krzywej standardowej i surowice kontrolne zawsze przeprowadzano podwójnie. W serii surowic badanych podwójnych analiz dokonywano przynajmniej w 10 przypadkach na 80 oznaczeń.

Określono współczynnik zmienności analiz pomiędzy testami (inter-assay precision), który wynosił 5,41% (CV=5,41%). Czułość testu wynosi 0,78 ng / ml (780 pg /ml).

3. Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonywano przy użyciu licencjonowanej wersji oprogramowania MedCalc 11.5.1.0.

Normalność rozkładów zmiennych badano testem D'Agostino-Pearsona. Zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiano jako średnią $\pm$ SD, a zmienne o rozkładzie nienormalnym jako medianę i zakres międzykwartylowy (IQR; ang. interquartile range). Zmienne niezależne o rozkładzie normalnym porównywano testem t-Studenta, a zmienne niezależne o rozkładzie nie-gaussowskim porównywano testem Manna-Whitneya.

Zmienne zależne, takie jak stężenia adipokin w czasie leczenia IV MP, INFB i GA - porównywano testem Kruskala – Wallis'a.

4. Bioetyka

Niniejsze badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu nr 484/10. Skan zgody umieszczono jako załącznik 3.

IV. Wyniki

Charakterystykę badanych grup przedstawiono w Tabeli 4.1. Nie stwierdzono różnicy wieku u chorych na SR leczonych INFB i GA ($P = 0,1599$), ani chorych na SR z grupą kontrolną ($P > 0,05$). Natomiast chorzy na MG byli starsi od chorych na SR, ale nie wykazano różnicy w wieku z grupą kontrolną ($P = 0,2096$).

Tabel 4.1. Charakterystyka demograficzna badanych grup.

	wiek [lata]	płeć
Chorzy na SR Razem N= 104	31,6 ± 7,7	69 % - kobiety 31 % - mężczyźni
Chorzy na SR leczeni INF B N=65	31,0 ± 7,2	68% - kobiety 32 % mężczyźni
Chorzy na SR leczeni GA N= 39	34,0 ± 9,2	75 % - kobiety 25 % - mężczyźni
Chorzy na MG N=28	42,8 ± 17,4 *	59 % - kobiety 41 % - mężczyźni
Kontrola N=39	38.9±7.0	72 % - kobiety 28 % - mężczyźni

*- $P < 0,001$ - MG vs SR, SR IFNB i SR GA

Nie wykazano różnic BMI, stężeń glukozy, poziomów insuliny ani współczynnika insulinooporności HOMA-IR pomiędzy badanymi grupami (Tabela 4.2.). Liczba krwinek białych we krwi obwodowej (WBC) również nie różniła się pomiędzy badanymi grupami, a jej wartość nie wskazywała na ostry proces zapalny u badanych osób (Tabela 4.2.). Porównano również u chorych na SR i MG liczbę wszystkich podań dożylnych metyloprednizolonu, która okazała się być dwukrotnie większa u chorych na SR (Tabela 4.2.).

Tabela 4.2. Charakterystyka metaboliczna badanych grup.

	Chorzy na SR Razem N= 104	Chorzy na MG N=28	Kontrola N=39	P
BMI [kg/m ²] średnia ± SD	23 ± 4	22 ± 5	22 ± 3	P > 0,05
Glukoza [mg/dl] średnia ± SD	107 92 - 132	123 101 - 145	86 ± 17 62 - 110	P > 0,05
Insulina [mIU/l] mediana; zakres międzykwartylowy	12,58 6,34 - 34,98	7,58 4,46 - 16,94	11,26 6,55 - 26,20	P > 0,05
HOMA – IR mediana; zakres międzykwartylowy	1,65 0,9 - 2,8	2,2450 1,15 - 4,9	2,39 0,7 - 2,3	P > 0,05
WBC [10 ³ / m l] mediana; zakres międzykwartylowy	5,72 4,99 – 6,60	5,75 5,20 – 6,21	5,66 4,99 – 6,73	P > 0,05
Liczba dożylnych podań metyloprednizolonu w życiu mediana; zakres międzykwartylowy	2 1,0 - 3,0	1 0,75 - 1,25	Nie dotyczy	P = 0,0108

Charakterystykę kliniczną klinimetryczną i wykładniki wewnątrzoponowej produkcji immunoglobulin u chorych na SR przedstawiono w Tabeli 4.3. Czas trwania choroby w przypadkach MG był dłuższy niż u chorych na SR. Zgodnie z powszechną wiedzą i zasadami postępowania leczenie immunomodulujące powodowało zarówno przy zastosowaniu IFNB, jak i GA redukcję liczby rzutów (Tabela 4.3.). Nie obserwowano różnic w ocenie klinimetrycznej na podstawie skali EDSS ani w wykładnikach wewnątrzoponowej produkcji immunoglobulin u chorych na SR (Tabela 4.3.).

Tabela 4.3. Charakterystyka kliniczna, klinimetryczna i wykładniki wewnątrzoponowej produkcji immunoglobulin u chorych na SR.

	Czas trwania choroby	Liczba rzutów przed leczeniem	Liczba rzutów podczas leczenia	EDSS przed leczeniem	EDSS 1 rok	EDSS 2 rok	EDSS 3 rok	Indeks IgG N=50	Prążki oligoklonalne
Chorzy na SR Razem N= 104	2,0 1,0 - 2,0	3 2 - 4	1 0 - 1	1 0 - 1,38				0,76 0,58 - 0,97	89 % (+) 11 % (-)
Chorzy na SR leczeni IFNB N=65	2,0 1,0 - 2,0	3 2 - 3,75	1 0 - 1	1 0 - 1	1 1-1,5	1 1-1,5	1 1-1,5	0,77 0,58 - 0,98	91% (+) 9 % (-)
Chorzy na SR leczeni GA N= 39	2,0 1,0 - 4,0	2 2 - 4	0 0 - 1	1 0,25 - 1,88	1 0-2	1 0-2	1 0-1	0,62 0,56 0,79	82 % (+) 18 % (-)
Chorzy na MG N=28	5,5 3,5 - 11,0								
P	P < 0,0001 SR vs MG	P = 0,9899 SR IFNB vs SM GA	P = 0,3969 SR IFNB vs SM GA P < 0,0001 SR po leczeniu vs przed leczeniem immunomodulującym P < 0,0001 SR po leczeniu IFNB vs przed leczeniem IFNB P = 0,0006 SR po leczeniu IFNB vs przed leczeniem IFNB	P = 0,3476 SR IFNB vs SM GA	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P = 0,3864 SR IFNB vs SM GA	P = 0,5861

4.1. Stężenia adipokin u chorych na SR

W grupie chorych na SR stężenie leptyny było wyższe ($P = 0,0268$, Tabela 4.1.1.) zarówno w porównaniu do grupy kontrolnej, jak i grupy MG ($P < 0,0001$, Tabela 4.1.1.). Stężenie leptyny w grupie MG okazało się być niższe ($P = 0,0016$, Tabela 4.1.1.) w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Tabela 4.1.1. Stężenie leptyny w surowicy u chorych na SR, miastenię i u osób zdrowych.

	SR	MG	kontrola
Leptyna [pg/ml] Mediana IQR	10 039,7 4748,4 – 22 458,7	3304,9 2370,2 - 3545,6	6500,0 3312,5 – 10 377,5
P	$P < 0,0001$		
	$P = 0,0268$		
		$P = 0,0016$	

Stężenie rezystyny w grupie SR było wyższe ($P < 0,0001$, Tabela 4.1.2.) w porównaniu do grupy kontrolnej. Również w grupie SR w odniesieniu do grupy MG stężenia rezystyny okazały się być wyższe ($P = 0,0002$, Tabela 4.1.2.). Porównując grupę MG z grupą kontrolną nie wykazano różnicy ($P = 0,3132$, Tabela 4.1.2.).

Tabela 4.1.2. Stężenie rezystyny w surowicy u chorych na SR, miastenię i u osób zdrowych.

	SR	MG	kontrola
Rezystyna [pg/ml] Mediana IQR	13 247,5 6522,5 - 28 400,1	1972,2 1751,8 - 3002,3	2503,9 2062,9 - 3359,4
P	P = 0,0002		
	P < 0,0001		
		P = 0,3132	

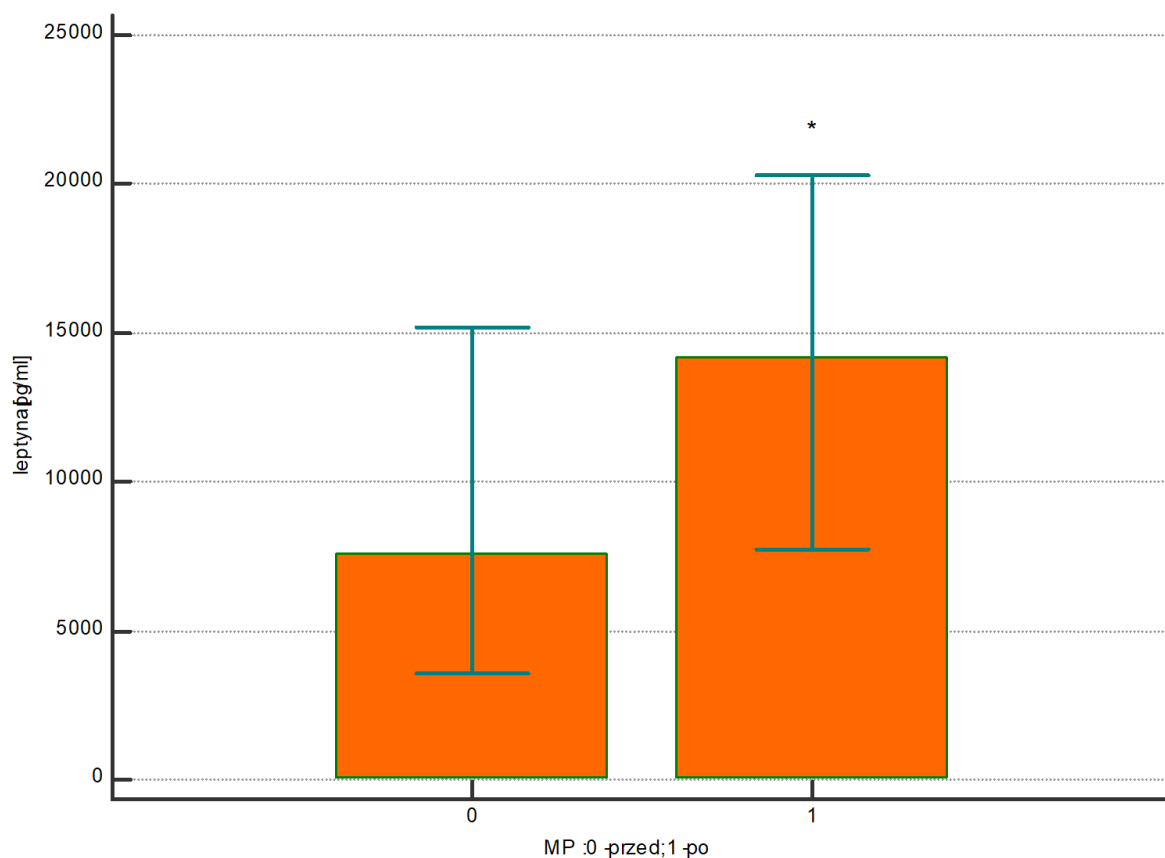
U pacjentów z SR stężenie adiponektyny w surowicy było wyższe ($P < 0,0001$, Tabela 4.1.3.) w odniesieniu do grupy kontrolnej oraz grupy MG ($P = 0,0304$, Tabela 4.1.3.). Natomiast nie wykazano różnicy stężeń rezystyny w grupie MG i grupie kontrolnej ($P = 0,6265$, Tabela 4.1.3.).

Tabela 4.1.3. Stężenie adiponektyny w surowicy u chorych na SR, miastenię i u osób zdrowych.

	SR	MG	kontrola
Adiponektyna [pg/ml] Mediana IQR	16 526,7 8274,3 – 1 806 677,8	6193,6 4977,3 - 6734,7	6263,5 5033,9 - 7253,4
P	P = 0,0304		
	P < 0,0001		
		P = 0,6265	

4.2. Wpływ leczenia rzutu SR na stężenie adipokin

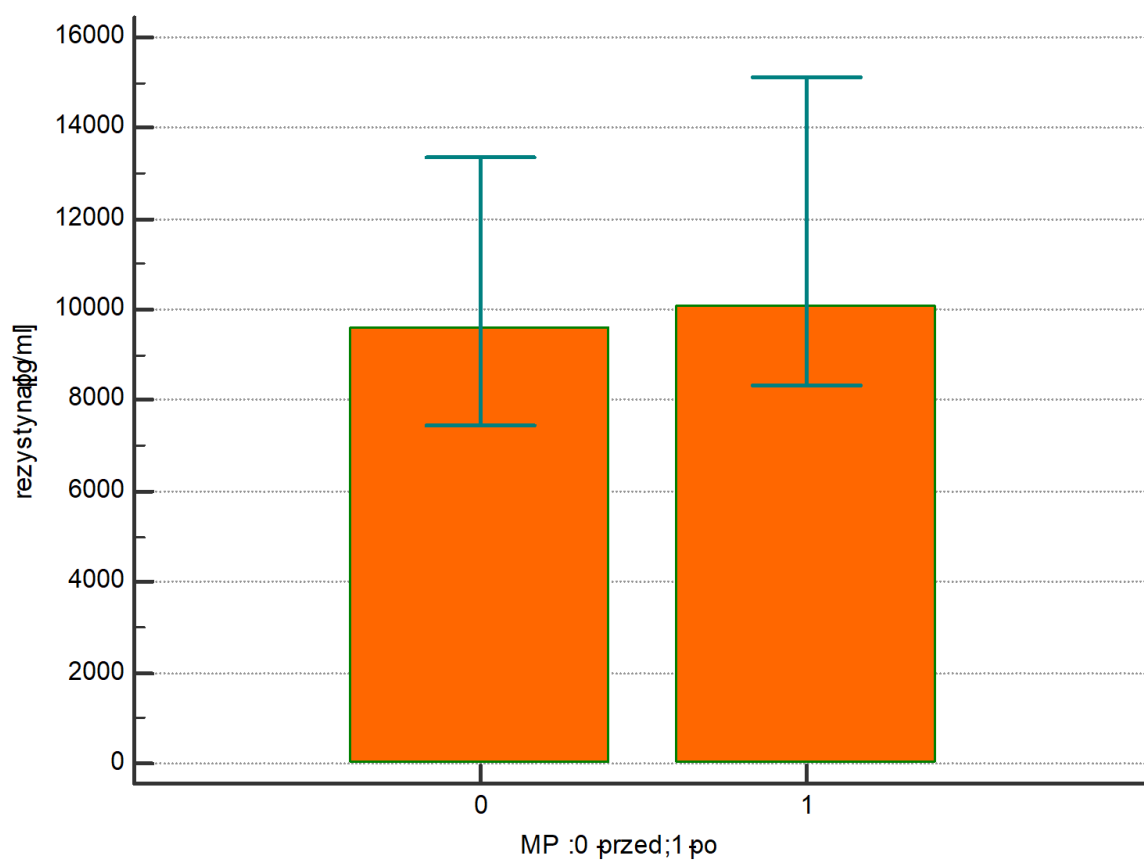
Stężenie leptyny oznaczone przed i po podaniu MP w grupie SR z rzutem w przebiegu choroby było wyższe ($P = 0,011967$, Rycina 4.2.1.) po zakończeniu steroidoterapii.



Rycina 4.2.1. Wpływ podania metyloprednizolonu (MP) na stężenie leptyny.

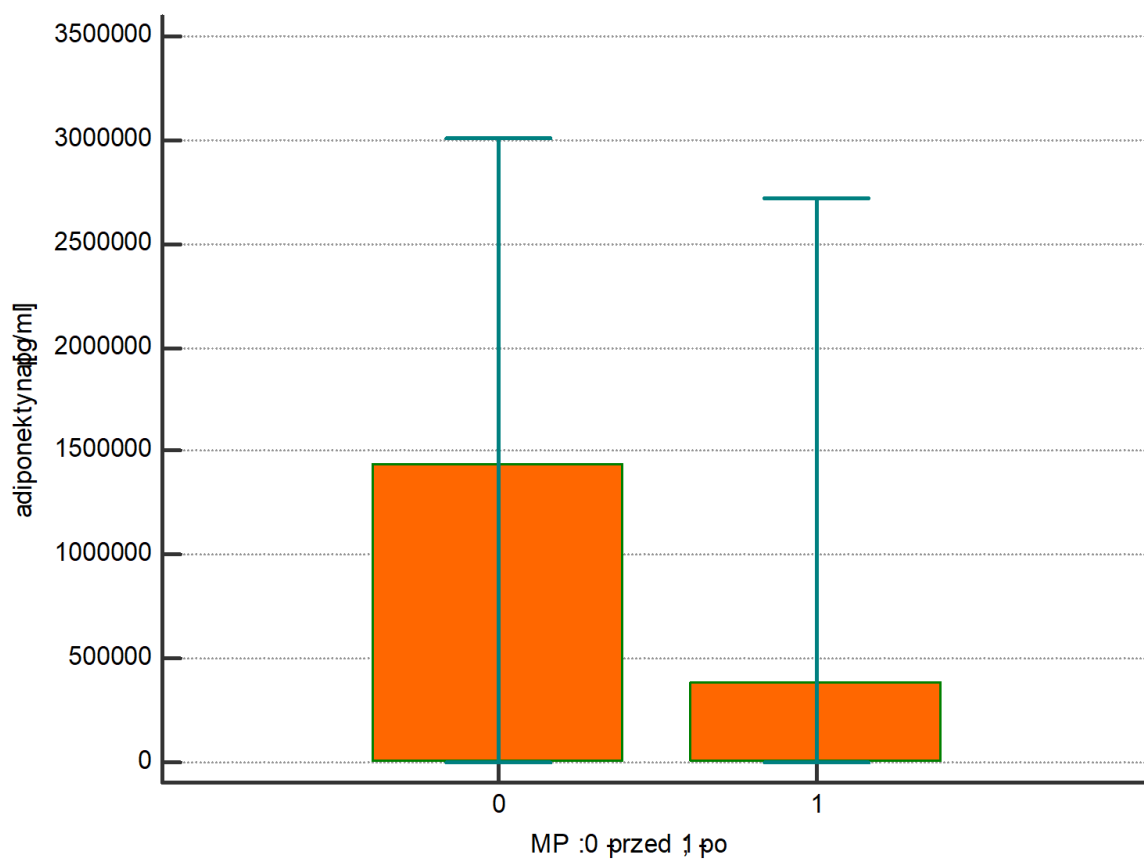
*- $P = 0,011967$

Leczenie MP rzutu SR nie wpływało na stężenie rezystyny ($P = 0,486580$, Rycina 4.2.2.).



Rycina 4.2.2. Wpływ podania metyloprednizolonu (MP) na stężenie rezystyny ($P = 0,4865$).

Nie wykazano różnic w stężeniu adiponektyny przed rozpoczęciem leczenia rzutu SR MP w porównaniu do stężenia oznaczonego po steroidoterapii ($P = 0,4445$, Rycina 4.2.3.).



Rycina 4.2.3. Wpływ podania metyloprednizolonu (MP) na stężenie adiponektyny ($P = 0,4445$).

4.3. Wpływ leczenia immunomodulującego SR na stężenie adipokin

W grupie pacjentów chorujących na SR leczonych INFB stężenie leptyny jest wyższe ($P = 0,0207$, Tabela 4.3.1.) w porównaniu do grupy kontrolnej oraz grupy MG ($P < 0,0001$, Tabela 4.3.1.). Również wykazano wyższe stężenie leptyny ($P < 0,0001$, Tabela 4.3.1.) u pacjentów z SR leczonych GA w porównaniu z pacjentami chorującymi na MG oraz grupą kontrolną. Pomiędzy grupami SR leczonymi INFB oraz GA nie wykazano różnic stężenia leptyny ($P = 0,0958$, Tabela 4.3.1.).

Tabela 4.3.1. Stężenie leptyny w surowicy chorych na SR leczonych INFB i GA, chorych na MG i u osób zdrowych.

	SR leczone INFB	SR leczone GA	MG	kontrola
Leptyna [pg/ml] Mediana IQR	10 842,8 4759,8 - 23507,6	13 131,0 8385,8 - 29343,0	3304,9 2370,2 - 3545,6	6500,0 3312,5 - 10 377,5
P	$P = 0,0958$			
	$P = 0,0207$			
		$P = 0,0007$		
	$P < 0,0001$			
		$P < 0,0001$		

Stężenie rezystyny w grupie SR INFB okazało się być wyższe w porównaniu zarówno z grupą kontrolną ($P < 0,0001$, Tabela 4.3.2.), jak również grupą MG ($P = 0,0003$, Tabela 4.3.2.), niższe natomiast w porównaniu do grupy SR leczonej GA ($P < 0,0001$ Tabela 4.3.2.). Wyższe stężenie rezystyny stwierdzono w grupie pacjentów z SR leczonych GA w odniesieniu zarówno do grupy kontrolnej ($P < 0,0001$, Tabela 4.3.2.), jak i grupy MG ($P = 0,0003$, Tabela 4.3.2.).

Tabela 4.3.2. Stężenie rezystyny w surowicy u chorych na SR leczonych INFB i GA, chorych na MG i u osób zdrowych.

	SR leczone INFB	SR leczone GA	MG	kontrola
Rezystyna [pg/ml] Mediana IQR	13 988,8 6882,2 - 25 988,5	33 664,2 28 304,8 to 43 745,1	1972,2 1751,8 - 3002,3	2503,9 2063,0 - 3359,4
P	P < 0,0001			
	P < 0,0001			
		P < 0,0001		
	P = 0,0003			
		P = 0,0003		

Stężenie adiponektyny w grupie pacjentów z SR leczonych INFB było wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej ($P = 0,0022$, Tabela 4.3.3.) i grupy leczonej GA ($P < 0,0001$, Tabela 4.3.3.), natomiast było niższe ($P < 0,0001$, Tabela 4.3.3.) w porównaniu grupy SR GA z grupą kontrolną. Pacjenci z SR leczeni GA mieli niższe stężenie adiponektyny w porównaniu z grupą MG ($P = 0,0020$, Tabela 4.3.3.). Nie wykazano różnicy stężenia adiponektyny w grupie SR INFB vs MG ($P = 0,01231$ Tabela 4.3.3.).

Tabela 4.3.3. Stężenie adiponektyny w surowicy u chorych na SR leczonych INFB i GA, chorych na MG i u osób zdrowych.

	SR leczone INFB	SR leczone GA	MG	kontrola
Adiponektyna	10 591,4	1950,2	6193,6	6263,5
[pg/ml]	5433,6 – 16 721,0	1397,9 - 3481,2	4977,3 - 6734,7	5033,9 - 7253,4
Mediana				
IQR				
P	$P < 0,0001$			
	$P = 0,0022$			
		$P < 0,0001$		
	$P = 0,1231$			
		$P = 0,0020$		

4.4. Dynamika wpływu INFB na stężenia adipokin u chorych na SR

W grupie pacjentów chorych na SR leczonych INFB nie wykazano różnicy stężenia leptyny przed rozpoczęciem leczenia w porównaniu ze stężeniem po 1 miesiącu i 6 miesiącach terapii ($P > 0,05$, Tabela 4.4.1.; $P > 0,05$, Tabela 4.4.1.). Nie stwierdzono także różnic w stężeniu leptyny po 1 miesiącu i 6 miesiącach leczenia INFB ($P > 0,05$, Tabela 4.4.1.).

Tabela 4.4.1. Stężenie leptyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia INFB, 1 miesiącu i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

	Stężenie wyjściowe	po 1 m-cu	po 6 m-cach
Leptyna [pg/ml] mediana IQR	11 903,7 5061,9 – 23 339,5	8966,7 4873,3 – 24 261,9	9984,0 3673,1 – 22 512,2
P = 0,463853	P > 0,05		
	P > 0,05		
		P > 0,05	

Stężenie rezystyny obniża się w grupie chorych na SR w czasie leczenia INFB ($P = 0,0021$, Tabela 4.4.2.). Nie stwierdzono różnicy między wyjściowym stężeniem rezystyny a oznaczonym po 1 miesiącu leczenia ($P > 0,05$, Tabela 4.4.2.). Stężenie rezystyny jest wyższe po 1 miesiącu terapii INFB od stężenia po 6 miesiącach leczenia ($P = 0,0021$, Tabela 4.4.2.).

Tabela 4.4.2. Stężenie rezystyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia INFB, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

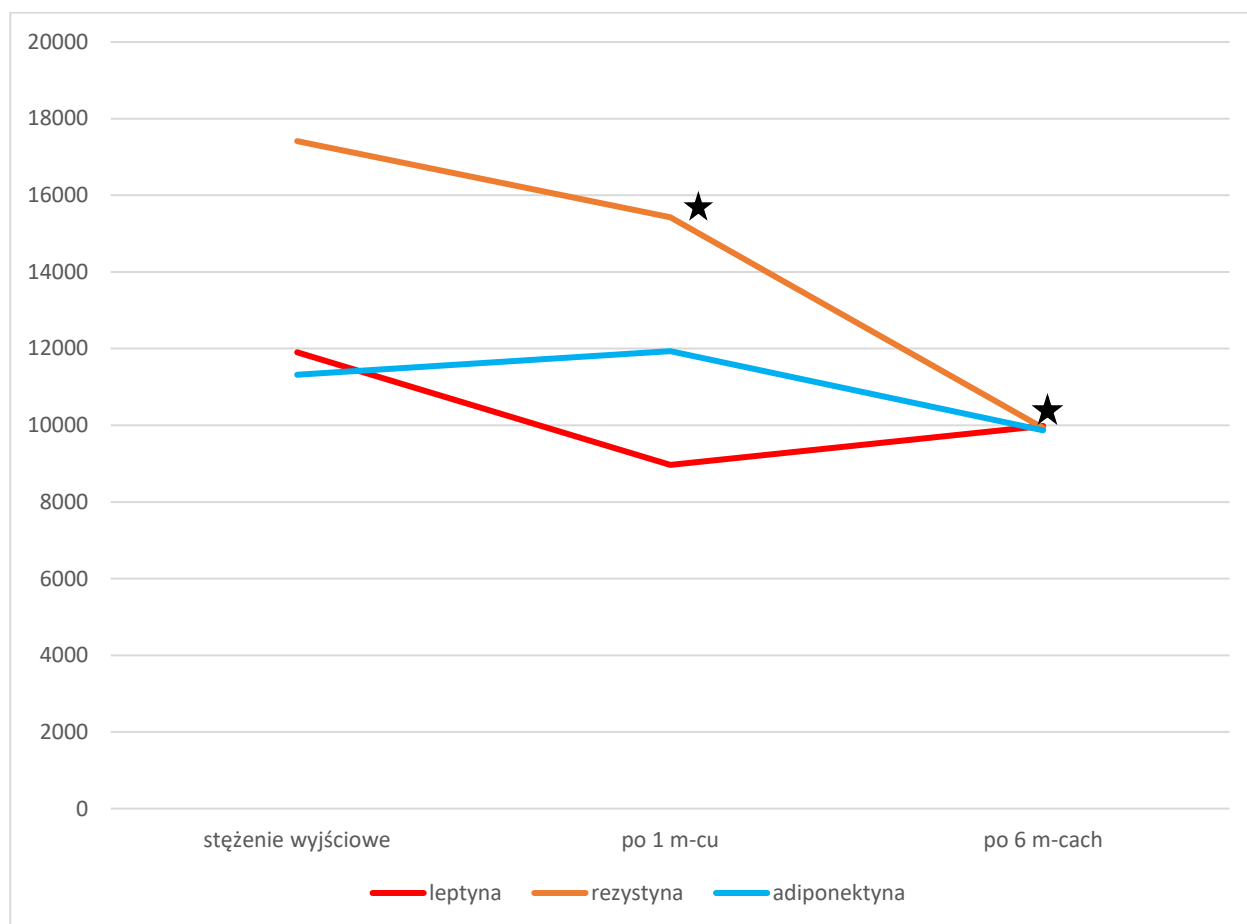
	Stężenie wyjściowe	po 1 m-cu	po 6 m-cach
Rezystyna [pg/ml] mediana IQR	17 412,7 7729,0 – 34 276,0	15 430,0 7228,8 – 25 011,2	9929,5 5804,2 -14 448,1
P	$P = 0,002147$		
	$P > 0,05$		
		$P = 0,002147$	

Porównując wyjściowe stężenie adiponektyny ze stężeniem po 1 miesiącu i 6 miesiącach terapii INFB nie wykazano różnic ($P > 0,05$ Tabela 4.4.3.; $P > 0,05$, Tabela 4.4.3.). Również porównując stężenie adiponektyny po 1 miesiącu leczenia ze stężeniem po 6 miesiącach terapii nie stwierdzono różnicy ($P > 0,05$, Tabela 4.4.3.).

Tabela 4.4.3. Stężenie adiponektyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia INFB, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

	Stężenie wyjściowe	po 1 m-cu	po 6 m-cach
adiponektyna [pg/ml] Mediana IQR	11 320,3 3097,2 – 19 600,8	11 933,6 5886,0 – 19 671,5	9 868,9 6852,5 – 12 731,1
P = 0,304839	P > 0,05		
	P > 0,05		
		P > 0,05	

Dynamikę wpływu IFNB na stężenia adipokin u chorych na SR przedstawiono na Rycinie 4.4.1.



Rycina 4.4.1. Dynamika wpływu IFNB na stężenia adipokin u chorych na SR.

4.5. Dynamika wpływu GA na stężenia adipokin u chorych na SR

Wśród pacjentów leczonych GA nie wykazano różnicy stężenia leptyny przed rozpoczęciem leczenia w porównaniu ze stężeniem po 1 miesiącu i 6 miesiącach terapii ($P > 0,05$, Tabela 4.5.1.; $P > 0,05$, Tabela 4.5.1.). Nie stwierdzono różnic w stężeniu leptyny po 1 miesiącu i 6 miesiącach leczenia GA ($P > 0,05$, Tabela 4.5.1.).

Tabela 4.5.1. Stężenie leptyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia GA, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

	Stężenie wyjściowe	po 1 m-cu	po 6 m-cach
Leptyna [pg/ml] mediana IQR	15 678,6 7082,7 – 26 406,0	15 634,1 8527,5 – 31 089,9	8 823,0 7357,2 – 15 966,8
P = 0,563928	P > 0,05		
	P > 0,05		
		P > 0,05	

Wyjściowe stężenie rezystyny nie różniło się w porównaniu ze stężeniem po 1 miesiącu i 6 miesiącach terapii GA ($P > 0,05$, Tabela 4.5.2.; $P > 0,05$, Tabela 4.5.2.). Nie wykazano różnic między stężeniem rezystyny po 1 miesiącu leczenia i po 6 miesiącach leczenia GA ($P > 0,05$, Tabela 4.5.2.).

Tabela 4.5.2. Stężenie rezystyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia GA, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

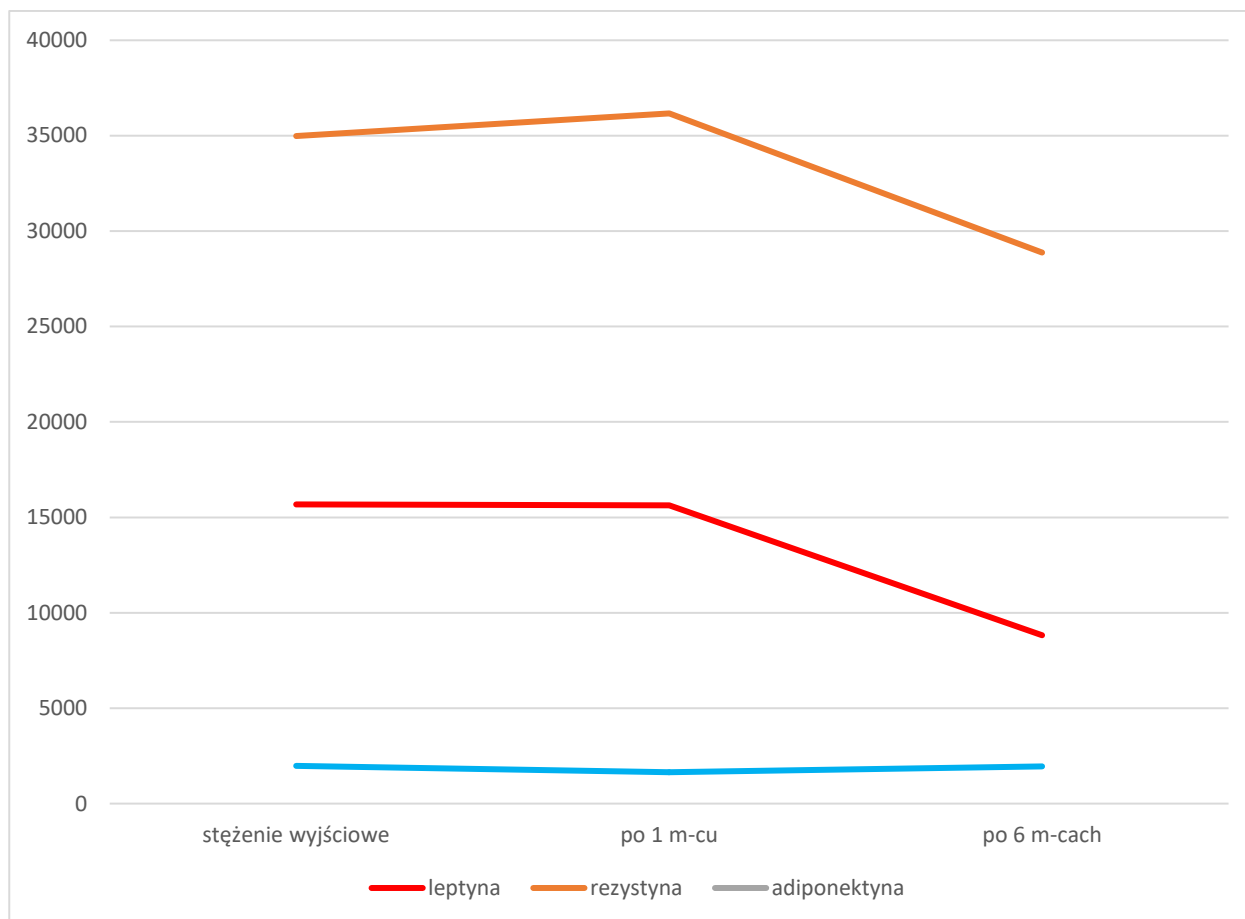
	Stężenie wyjściowe	po 1 m-cu	po 6 m-cach
Rezystyna [pg/ml] mediana IQR	34 977,3 29 965,0 – 44 247,6	36 166,9 25 423,5 – 51 552,6	28 877,4 22 450,1 – 32 143,1
P = 0,133455	P > 0,05		
	P > 0,05		
		P > 0,05	

Porównanie wyjściowego stężenia adiponektyny nie stwierdzono różnic między wartościami po 1 miesiącu i 6 miesiącach terapii GA ($P > 0,05$, Tabela 4.5.3 ; $P > 0,05$; Tabela 4.5.3). Nie stwierdzono również różnic między stężeniem adiponektyny po 1 miesiącu leczenia a stężeniem po 6 miesiącach terapii ($P > 0,05$, Tabela 4.5.3).

Tabela 4.5.3. Stężenie adiponektyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia GA, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

	Stężenie wyjściowe	po 1 m-cu	po 6 m-cach
Adiponektyna [pg/ml] mediana IQR	1 978,2 1507,0- 4153,0	1 645,2 1306,8 - 3475,9	1 950,2 1307,7 - 2872,0
P = 0,815790	P > 0,05		
	P > 0,05		
		P > 0,05	

Dynamikę wpływu leczenia GA na stężenia adipokin u chorych na SR przedstawiono na Rycinie 4.5.1.



Rycina 4.5.1. Dynamika wpływu leczenia GA na stężenia adipokin u chorych na SR.

4.6. Korelacje stężeń adipokin prozapalnych ze stężeniem adipokiny przeciwzapalnej

W całej grupie chorych na SR nie wykazano ($P = 0,6108$) korelacji między stężeniem leptyny a adiponektyny, natomiast stężenie rezystyny ujemnie korelowało ze stężeniem adiponektyny (r Spearmana = $-0,275$; $P < 0,0001$). Stężenie leptyny korelowało dodatnio ze stężeniem rezystyny u chorych na SR (r Spearmana = $0,349$; $P < 0,0001$). W grupie leczonych INFB nie obserwowano korelacji ($P = 0,2270$) między stężeniem leptyny a adiponektyny, natomiast stężenie rezystyny ujemnie korelowało ze stężeniem adiponektyny (r Spearmana = $-0,445$; $P < 0,0001$). Z kolei stężenie leptyny korelowało dodatnio ze stężeniem rezystyny u chorych na SR leczonych INFB (r Spearmana = $0,325$; $P < 0,0001$).

Silną ujemną korelację (r Spearmana = $-0,532$; $P = 0,0005$) między stężeniem leptyny a adiponektyny odnotowano u chorych na SR leczonych GA, u których stężenie rezystyny korelowało

ujemnie ze stężeniem adiponektyny (r Spearmana = - 0,349; P = 0,0319), natomiast nie wykazano (P = 0,1857) korelacji między stężeniem leptyny i rezystyny. Stężenie leptyny nie korelowało ze stężeniem adiponektyny (P = 0,2000) u chorych na miastenię, nie wykazano również zależności między stężeniem rezystyny i adiponektyny (P = 0,8000), ani leptyny i rezystyny (P = 0,6000). W grupie kontrolnej stężenie leptyny nie korelowało ze stężeniem adiponektyny (P = 0,2444), podczas gdy stężenie rezystyny korelowało dodatnio ze stężeniem adiponektyny (r Spearmana = 0,591; P = 0,0077), choć stężenia leptyny i rezystyny nie korelowały ze sobą (P = 0,1442).

4.7. Korelacje stężeń adipokin z oceną klinimetryczną chorych na SR

Nie stwierdzono korelacji między stężeniem leptyny a oceną w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności EDSS przeprowadzoną przed rozpoczęciem leczenia INFB, po 1 roku, 2 latach oraz 3 latach terapii (Tabela 4.7.1.). W przypadku stężeń rezystyny w grupie pacjentów z SR leczonych INFB również nie wykazano korelacji z oceną w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia, po 1 roku, 2 latach oraz 3 latach terapii (Tabela 4.7.1.). Stężenie adiponektyny nie korelowało z oceną w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia, po 1 roku i 2 latach leczenia (Tabela 4.7.1.). Wykazano ujemną korelację stężenia adiponektyny i oceny w skali EDSS po 3 latach terapii INFB (Tabela 4.7.1.).

Tabela 4.7.1. Korelacje między stężeniem adipokin a oceną w skali EDSS u chorych na SR leczonych INFB.

	EDSS przed leczeniem INFB	EDSS po 1 roku leczenia INFB	EDSS po 2 latach leczenia INFB	EDSS po 3 latach leczenia INFB
Leptyna	$rS = 0,0773$ $P=0,5976$	$rS = 0,189$ $P=0,2195$	$rS = 0,225$ $P=0,1366$	$rS = - 0,0373$ $P=0,8478$
Rezystyna	$rS = 0,0796$ $P=0,5674$	$rS = 0,126$ $P=0,3983$	$rS = 0,182$ $P=0,2148$	$rS = 0,258$ $P=0,1534$
Adiponektyna	$rS = - 0,108$ $P=0,4352$	$rS = - 0,129$ $P=0,3863$	$rS = - 0,158$ $P=0,2821$	$rS = - 0,364$ $P=0,0406$

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem leptyny, rezystyny i adipokiny z oceną w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia GA, ani po 1, 2 i 3 latach podawania GA (Tabela 4.7.2.).

Tabela 4.7.2. Korelacje między stężeniem adipokin a oceną w skali EDSS u chorych na SR leczonych GA.

	EDSS przed leczeniem GA	EDSS po 1 roku leczenia GA	EDSS po 2 latach leczenia GA	EDSS po 3 latach leczenia GA
Leptyna	rS = - 0,189 P=0,2707	rS = - 0,0598 P=0,8324	rS = - 0,149 P=0,5951	rS = - 0,104 P=0,7126
Rezystyna	rS = - 0,0772 P=0,6546	rS = - 0,120 P=0,6714	rS = - 0,012 P=0,9417	rS = - 0,0666 P=0,8135
Adiponektyna	rS = 0,193 P=0,2599	rS = 0,0896 P=0,7507	rS = 0,359 P=0,1894	rS = 0,331 P=0,2279

Nie wykazano korelacji między stężeniem leptyny (P = 0,6783), rezystyny (P = 0,5415), lub adiponektyny (P = 0,6742) a średnią roczną liczbą rzutów u chorych na SR.

4.8. Zależności między stężeniami adipokin a wykładnikami wewnątrzoponowej produkcji przeciwciał u chorych na SR

W grupach pacjentów leczonych INFB i GA, nie wykazano korelacji między stężeniem adipokin w surowicy a obecnością OCBs (Tabela 4.8.1.).

Także wśród pacjentów leczonych INFB i GA, nie obserwowano korelacji między stężeniem adipokin w surowicy a nieobecnością OCBs w badaniu PMR (Tabela 4.8.1.).

Tabela 4.8.1. Korelacje między stężeniem adipokin a obecnością prążków oligoklonalnych u chorych na SR leczonych INFB i GA ($P > 0,05$).

	Leczeni INFB prążki oligoklonalne obecne	Leczeni INFB prążki oligoklonalne nieobecne	Leczeni GA prążki oligoklonalne obecne	Leczeni GA prążki oligoklonalne nieobecne
Leptyna	12093,3	16314,6	13131,0	18334,4
[pg/ml]	5704,0 - 28995,3	1253,5 - 31375,6	4650,5 to 23205,7	11608,6 - 25060,2
mediana				
IQR				
Rezystyna	19283,4	27590,1	33398,1	43967,5
[pg/ml]	8524,6 to 35215,3	9755,3 - 48947,3	29508,1 to 38189,8	30356,2- 57578,8
mediana				
IQR				
Adiponektyna	11736,2	2411,4	2140,6	2401,9
[pg/ml]	3299,4 to 17044,0	1411,4 - 25078,2	1612,2 to 4446,7	1797,6 – 3006,2
mediana				
IQR				

Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem leptyny ($P = 0,9302$), rezystyny ($P = 0,1865$) ani adiponektyny ($P = 0,7809$) z indeksem IgG u chorych leczonych INFB. Podobnie u leczonych GA stężenie leptyny ($P = 0,9572$) i adiponektyny ($P = 0,8717$) nie korelowało z indeksem IgG.

Stwierdzono natomiast w tej grupie silną ujemną korelację stężenia rezystyny z indeksem IgG ($r_s = -0,829$; $P = 0,0416$).

4.9. Korelacje stężeń adipokin z neuroobrazowaniem u chorych na SR

Nie wykazano korelacji między stężeniem leptyny a liczbą zmian demielinizacyjnych zlokalizowanych nadnamiotowo, podnamiotowo, wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka cieniującego oraz zmian zlokalizowanych w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego wśród chorych leczonych INFB (Tabela 4.9.1.).

Stwierdzono ujemną korelację stężenia leptyny z liczbą zmian demielinizacyjnych w odcinku piersiowym rdzenia kręgowego u chorych leczonych INFB (Tabela 4.9.1.).

W przypadku stężenia rezystyny u chorych leczonych INFB, wykazano brak korelacji z liczbą zmian zlokalizowanych nadnamiotowo, podnamiotowo, wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka cieniującego oraz zmian zlokalizowanych w odcinku szyjnym i piersiowym rdzenia kręgowego (Tabela 4.9.1.). Liczba zmian demielinizacyjnych podnamiotowych dodatnio korelowała ze stężeniem adiponektyny (Tabela 4.9.1.).

W grupie pacjentów leczonych INFB nie stwierdzono korelacji stężenia adiponektyny z liczbą zmian demielinizacyjnych zlokalizowanych nadnamiotowo, wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka cieniującego oraz zmian zlokalizowanych w odcinku szyjnym i piersiowym rdzenia kręgowego (Tabela 4.9.1.).

Tabela 4.9.1. Korelacje między stężeniem adipokin a liczbą zmian demielinizacyjnych u chorych na SR leczonych INFB.

	Liczba zmian demielinizacyjnych nadnamiotowo	Liczba zmian demielinizacyjnych podnamiotowo	Liczba zmian demielinizacyjnych wzmacniających się po Gd	Liczba zmian demielinizacyjnych w odcinku C rdzenia kręgowego	Liczba zmian demielinizacyjnych w odcinku Th rdzenia kręgowego
Leptyna	$r_s = -0,0125$ $P=0,9726$	$r_s = 0,164$ $P=0,4051$	$r_s = 0,0255$ $P=0,9280$	$r_s = 0,0533$ $P=0,8504$	$r_s = -0,912$ $P=0,0112$
Rezystyna	$r_s = 0,119$ $P=0,7429$	$r_s = -0,166$ $P=0,3901$	$r_s = 0,0280$ $P=0,9150$	$r_s = 0,183$ $P=0,4683$	$r_s = -0,530$ $P=0,2798$
Adiponektyna	$r_s = -0,503$ $P=0,1380$	$r_s = 0,269$ $P=0,0427$	$r_s = -0,150$ $P=0,5653$	$r_s = -0,162$ $P=0,5211$	$r_s = -0,265$ $P=0,6121$

U chorych na SR leczonych GA wykazano ujemną korelację stężenia leptyny z liczbą zmian demielinizacyjnych o lokalizacji nadnamiotowej (Tabela 4.9.2.). Nie odnotowano korelacji między stężeniem leptyny a liczbą zmian demielinizacyjnych zlokalizowanych podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym (Tabela 4.9.2.).

Stężenie rezystyny korelowało ujemnie z liczbą zmian demielinizacyjnych podnamiotowych (Tabela 4.9.2.). Nie stwierdzono korelacji stężenia rezystyny z liczbą zmian demielinizacyjnych nadnamiotowych i zlokalizowanych w rdzeniu kręgowym (Tabela 4.9.2.).

Liczba zmian demielinizacyjnych podnamiotowych i zlokalizowanych w rdzeniu kręgowym nie korelowała ze stężeniem adiponektyny (Tabela 4.9.2.). Natomiast liczba zmian nadnamiotowych i stężenie adiponektyny korelowały dodatnio (Tabela 4.9.2.).

Tabela 4.9.2. Korelacje między stężeniem adipokin a liczbą zmian demielinizacyjnych u chorych na SR leczonych GA.

	Liczba zmian demielinizacyjnych nadnamiotowo	Liczba zmian demielinizacyjnych podnamiotowo	Liczba zmian demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym
Leptyna	rS = - 0,565 P=0,0283	rS = - 0,392 P=0,2332	rS = - 0,171 P=0,6161
Rezystyna	rS = - 0,432 P=0,1230	rS = - 0,479 P=0,0318	rS = - 0,224 P=0,5082
Adiponektyna	rS = 0,559 P=0,0302	rS = 0,472 P=0,1423	rS = 0,139 P=0,6845

4.10. Korelacje stężeń adipokin z czasem trwania SR

Wykazano słabą ujemną korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a czasem trwania SR (tau Kendalla = - 0,165; P = 0,0407) i słabą dodatnią korelację stężenia adiponektyny z czasem trwania SR (tau Kendalla = 0,164; P = 0,0433). Natomiast stężenie leptyny nie korelowało (P=0,8943) z czasem trwania choroby. Zależności tych nie obserwowano dla leptyny (P=0,1273), rezystyny (P=0,7471) ani adiponektyny (P=0,6000) u chorych na MG.

4.11. Korelacje stężeń adipokin z parametrami metabolicznymi u chorych na stwardnienie rozsiane

U chorych na SR stężenie leptyny słabo ujemnie korelowało z BMI ($r_s = -0,286$, $P = 0,0474$), natomiast nie stwierdzono korelacji stężenia rezystyny ($P = 0,1488$), ani adiponektyny ($P = 0,5906$) z BMI.

U chorych na MG nie wykazano korelacji stężenia leptyny ($P = 0,5436$), rezystyny ($P = 0,8000$), ani adiponektyny ($P = 0,0367$) z BMI.

U chorych na SR stężenie leptyny nie korelowało z glikemią ($P = 0,3275$), poziomem insuliny ($P = 0,8901$), ani współczynnikiem insulinooporności HOMA-IR ($P = 0,4969$). Stężenie rezystyny nie korelowało z glikemią ($P = 0,4900$), poziomem insuliny ($P = 0,2919$), ani współczynnikiem insulinooporności HOMA-IR ($P = 0,8166$). Również stężenie adiponektyny nie korelowało z glikemią ($P = 0,4879$), poziomem insuliny ($P = 0,2752$), ani współczynnikiem insulinooporności HOMA-IR ($P = 0,4756$).

Z kolei u chorych na MG stężenie leptyny nie korelowało z glikemią ($P = 0,2059$), natomiast korelowało silnie dodatnio z poziomem insuliny ($r_s = 0,554$; $P = 0,0323$) oraz ze współczynnikiem insulinooporności HOMA-IR ($r_s = 0,589$; $P = 0,0208$). Stężenie rezystyny nie korelowało z glikemią ($P = 0,8729$), poziomem insuliny ($P = 0,8729$), ani współczynnikiem insulinooporności HOMA-IR ($P = 0,8729$). Również stężenie adiponektyny nie korelowało z glikemią ($P = 0,2000$), poziomem insuliny ($P = 0,6000$), ani współczynnikiem insulinooporności HOMA-IR ($P = 0,6000$).

4.12. Cukrzyca a stężenia adipokin u chorych na SR

Nie stwierdzono różnic w stężeniach leptyny i rezystyny pomiędzy chorującymi na cukrzycę a osobami bez zaburzeń przemiany węglowodanów wśród chorych na SR i MG (Tabela 4.12.1.). Natomiast odnotowano znacznie obniżone stężenie adiponektyny u chorych na SR z cukrzycą (Tabela 4.12.1.).

Tabela 4.12.1. Stężenie adipokin u pacjentów chorujących na SM i MG z lub bez współistniejącej cukrzycy.

	Chorzy na SR z cukrzycą N=15	Chorzy na SR bez cukrzycy N= 89	Chorzy na MG z cukrzycą N=5	Chorzy na MG bez cukrzycy N=23
Leptyna [pg/ml] mediana IQR	19 628 3780,9 - 32011,0	12442,9 6769,9 - 23650,9	3424,4 3160,0 - 3706,4	2798,3 1967,7 - 3298,4
Rezystyna [pg/ml] mediana IQR	27 590,1 21479,2 - 35101,9	28201,9 16748,1 - 37017,6	1972,1 1392 - 3350	2163,1 1733,5 - 3448,3
Adiponektyna [pg/ml] mediana IQR	3066,1 2476,2 - 8317,8	16526,6 8274,3 – 18 066,7	4282,4 3760 - 4570	6715,1 5672,1- 6754,2
P	Leptyna P = 0,8500 Rezystyna P = 0,7822 Adiponektyna P < 0,0001		Leptyna P = 0,1441 Rezystyna P > 0,05 Adiponektyna P > 0,05	

4.13. Korelacje stężeń adipokin z wiekiem i płcią chorych na stwardnienie rozsiane i miastenię

Nie stwierdzono korelacji stężenia leptyny ($P = 0,5457$), rezystyny ($P = 0,8805$), ani adiponektyny z wiekiem chorych na SR ($P = 0,3530$).

U chorych na MG stężenie leptyny ($P = 0,5265$), rezystyny ($P = 0,7808$), ani adiponektyny ($P = 0,1132$) nie korelowało z wiekiem.

Nie stwierdzono różnic w stężeniach adipokin w zależności od płci u chorych na SR i MG (Tabela 4.13.1.).

Tabela 4.13.1. Stężenia adipokin w zależności od płci u chorych na SR i MG.

	Chorzy na SR		Chorzy na MG	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Leptyna	14 806,9	12 093,3	3498,1	3304,9
[pg/ml]	7189,4 - 29501,1	2930,5 - 26826,5	3281,6 - 3640,1	2537,9 - 3691,3
mediana	$P = 0,4029$		$P = 0,5628$	
IQR				
Rezystyna	26 244,9	29872,0	2556,3	1871,1
[pg/ml]	16 940,4 – 36 516,3	17 394,3 – 34 961,4	1972,2 - 4340,3	1733,5 - 2264,2
mediana	$P = 0,7804$		$P = 0,0833$	
IQR				
Adiponektyna	8319,0	3663,1	5518,3	6193,6
[pg/ml]	2647,9 – 16 353,8	1851,3 - 15418,9	4282,4 - 6754,2	5672,1 - 6715,1
mediana	$P = 0,2840$		$P=0,8790$	
IQR				

4.14 Stężenia adipokin w surowicy w przypadkach współistnienia SR i MG

Tabela 4.14.1. Charakterystyka metaboliczna i stężenia adipokin w dwóch przypadkach chorych ze współistniejącym SR i MG.

	Chorzy na SR i MG N=2	P
Głukoza	144 96 - 191	P = 0,6640 vs SR P = 0,7939 vs MG P = 0,0003 vs kontrola
Insulina	6,72 4,46 - 8,98	P = 0,3173 vs SR P = 0,6381 vs MG P = 0,1884
HOMA-IR	0,95 0,7 – 1,2	P = 0,2338 vs SR P = 0,1916 vs MG P = 0,2413 vs kontrola
Leptyna [pg/ml] mediana IQR	3394,2 3131,4 - 3656,9	P = 0,1105 vs SR P = 0,6761 vs MG P = 0,2752 vs kontrola
Rezystyna [pg/ml] mediana IQR	9147,3 7297,8 - 10996,8	P = 0,5410 vs SR P = 0,0528 vs MG
Adiponektyna [pg/ml] mediana IQR	42 594,2 29379,0 - 55809,5	P = 0,4727 vs SR P = 0,0641 vs MG P = 0,0228 vs kontrola

V. Dyskusja

Prozapalne i przeciwzapalne działanie adipokin z ich jednoczesnym wpływem na regulację procesów metabolicznych, autoimmunologiczna etiologia SR oraz immunomodulujący wpływ leków wykorzystywanych w leczeniu stały się podstawą do przeprowadzenia analizy znaczenia klinicznego stężenia krążących adipokin u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane. Inspiracją do podjęcia badań były również obserwowane w praktyce klinicznej przypadki współistnienia chorób autoimmunologicznych oraz towarzyszących im zaburzeń metabolicznych.

Do badania włączono 172 osób, wśród których 104 stanowili chorzy na SR, 28 – pacjenci z rozpoznaną MG oraz 39 – zdrowi ochotnicy. Ponadto, niezależnie analizowano 66 chorych na SR, którzy byli leczeni metyloprednizolonem podczas rzutu choroby.

Chorych na miastenię wybrano jako grupę porównawczą, aby ocenić swoistość zależności obserwowanych u chorych na stwardnienie rozsiane poprzez odniesienie ich do innej choroby o podłożu autoimmunologicznym. W podstawowym ujęciu patofizjologicznym SR i MG różnią się, ponieważ w najczęstszym typie neuropatologicznym SR istotną rolę pełnią limfocyty T, a w rozwoju objawów MG kluczową rolę pełni uszkodzenie złącza nerwowo-mięśniowego przez wiązanie autoprzeciwciał. Ponadto SR jest chorobą bardziej heterogenną patofizjologicznie niż MG, choćby ze względu na związaną z nim neurodegenerację. Pomimo tej ogólnie przyjmowanej różnicy pomiędzy dwiema chorobami obserwuje się również podobieństwa mechanizmów immunologicznych. Zarówno w przebiegu SR, jak i MG dochodzi do zwiększenia liczby limfocytów linii Th1 i Th17 wraz z nasileniem produkcji cytokin z nimi związanych, czyli IL-1, IL-6, IL-17, IFN- γ i TNF- α [Berrih-Aknin i wsp., 2014.; Raphael i wsp., 2015; Yi i wsp., 2014; Li i wsp., 2014; Link i wsp., 1994; Luchtman i wsp., 2014]. Wykazano również dysfunkcję komórek Tregs w obu chorobach [Astier i Hafler, 2007; Thiruppathi i wsp., 2012]. U chorych na SR i MG wykazano obecność specyficznych antygenowo limfocytów T [Hedegaard i wsp., 2008; Utsugisawa i wsp., 2007].

Jednakże, o ile w przypadku MG udział antygenowo specyficznych przeciwciał w uszkodzeniu złącza nerwowo-mięśniowego, o tyle w przypadku SR specyficzna antygenowo reakcja immunologiczna nie została jednoznacznie zdefiniowana. Ponadto w obu chorobach wykazano udział limfocytów B, których klonalną ekspansję wykazano w grasicach osób z SR i MG [Vrolix i wsp., 2014]. Na limfocytach T i B, a zwłaszcza CD4⁺ wykazano ekspresję receptora CXCR5 związanego z migracją komórek z ośrodków rozmnażania (ang. germinal centers), które mają udział w patomechanizmach związanych zarówno z SR, jak i MG [Fan i wsp., 2015].

Ponadto obserwowane są przypadki współistnienia SR i MG [Somer i wsp., 1989], choć w cytowanej analizie odnotowano je bardzo rzadko bo jedynie w przypadkach spośród 94 chorych na MG i 991 chorych na SR pochodzących z 1,5 – milionowej fińskiej populacji. Wykazano również, że polimorfizmy Pss I łańcucha alfa TcR (ang. T-cell receptor) zwiększają ryzyko zachorowania na SR, jak i MG [Oksenberg i wsp, 1989].

W badaniu będącym przedmiotem niniejszego opracowania zidentyfikowano dwa przypadki współistnienia SR i MG, które rozpatrywano oddzielnie od grup SR i MG. Przypadki te charakteryzowały się podwyższonym stężeniem adiponektyny w porównaniu z grupą osób zdrowych, natomiast w zakresie pozostałych adipokin i wykładników insulinooporności nie różniły się od chorych na SR, MG, ani grupy kontrolnej. Biorąc pod uwagę wyniki oceny adiponektyny w badanych grupach chorych na SR i MG wzrost stężenia tej adipokiny należy bardziej wiązać ze SR niż z MG w tych dwóch przypadkach. Jak dotąd w literaturze nie są dostępne dane dotyczące adipokin w przypadkach współistnienia SR i MG.

Z powyższych powodów interesujące było poznanie różnic i podobieństw w stężeniach krążących adipokin w grupach chorych na SR i MG.

W niniejszej pracy stężenie prozapalnych adipokin, czyli leptyny i rezystyny oraz przeciwzapalnie działającej adiponektyny korelowano z charakterystyką kliniczną SR, wynikami neuroobrazowania, w prospektywnej analizie z 3 – letnim przebiegiem choroby i aspektami metabolicznymi. Przeprowadzono również analizę porównawczą wyników analiz stężeń adipokin u chorych na SR z wynikami ich oznaczeń u chorych na MG i w grupie zdrowych ochotników.

Badane grupy osób włączonych do badania nie różniły się istotnie cechami demograficznymi, jednakże chorzy na MG byli nieznacznie starsi od chorych na SR, ale nie byli starsi od osób z grupy kontrolnej. W niniejszym badaniu nie stwierdzono korelacji między wiekiem a stężeniem badanych adipokin. W przeprowadzonych badaniach nie wykazano niezależnego wpływu wieku na stężenie leptyny [Roszkowska-Gancarz i wsp., 2015] ani rezystyny [Gencer i wsp., 2016]. Natomiast stężenie adiponektyny wzrasta z wiekiem [Gulcelik i wsp., 2013], choć doniesienia związane z tą obserwacją dotyczą osób w wieku podeszłym, a zwłaszcza stulatków. Można przypuszczać, że w zakresie różnicy wieku zaobserwowanej w niniejszym badaniu między chorymi na MG i SR, przy braku korelacji stężeń adipokin z wiekiem w obu grupach ten czynnik może nie mieć istotnego znaczenia dla interpretacji wyników badań. Ponadto należy podkreślić, że w przypadku leptyny i rezystyny brak wpływu wieku na ich stężenie wykazano po wyeliminowaniu zależności od masy ciała i obfitości tkanki tłuszczowej [Roszkowska-Gancarz i wsp., 2015; Gencer i wsp., 2016].

W każdej z badanych grup wyraźnie zaznaczyła się przewaga kobiet, co jest zjawiskiem charakterystycznym dla chorób autoimmunologicznych. Nie wykazano różnic w stężeniach badanych adipokin pomiędzy kobietami i mężczyznami chorującymi na SR lub MG. Asscheman i wsp. [1997]

wykazali, że stężenia leptyny są wyższe u kobiet niż u mężczyzn i różnica ta związana jest nie tylko z wyższym odsetkiem udziału tkanki tłuszczowej w masie ciała kobiet, ale również zahamowaniem u mężczyzn produkcji leptyny przez testosteron. W badaniu tym wykazano wpływ profilu hormonów płciowych na stężenie leptyny, zatem przyczyną różnic w obserwacji poczynionych przez Asschemana i wsp. oraz w niniejszej pracy wynikać może z odmiennych proporcji hormonów płciowych w obu grupach. Ponadto grupa osób transseksualnych badanych przez Asschemana była młodsza 26 ± 7 (zmieniający płeć z męskiej na żeńską) i 23 ± 5 (zmieniający płeć z żeńskiej na męską) niż chorzy na SR i MG w niniejszym badaniu co również przyczynić może się do rozbieżności omawianych obserwacji. Również stężenia rezystyny [Silha i wsp., 2003] i adiponektyny są wyższe u kobiet niż u mężczyzn [Cnop i wsp., 2003]. Silha i wsp. prowadzili badanie u szczupłych zdrowych osób w wieku 46.6 ± 1.2 lat i otyłych w wieku 45.2 ± 1.0 lat, a Cnop i wsp. u zdrowych w wieku 32 do 75 lat, zatem populacje te różniły się od badanych w niniejszej pracy chorych, co może wpływać na zacieranie różnic płciowych w stężeniach krążących adipokin.

W przypadku rezystyny nie wykazano zmienności stężenia w surowicy u kobiet w zależności od fazy cyklu miesięcznego [Dafopoulos i wsp., 2008]. Jednakże w przypadku oceny różnic płciowych w stężeniach adipokin należy wziąć pod uwagę wpływ odmienności udziału ilości tkanki tłuszczowej występujących u kobiet i mężczyzn. Ograniczeniem niniejszego badania jest nieuwzględnienie tego czynnika. Analizowano jedynie indeks masy ciała, który nie różnił się w badanych grupach. BMI nie uwzględnia składu ciała, a przede wszystkim udziału tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych. Jednakże brak różnic w stężeniu adipokin pomiędzy kobietami i mężczyznami stwierdzony w badaniu może po części wynikać z porównywalnych wyników BMI w obu grupach. Istotny jest również fakt, iż polska populacja pacjentów chorujących na SR jest zazwyczaj szczupła w porównaniu do pacjentów z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej [Guerrero-García i wsp., 2016; Mokry i wsp., 2016; Palavra i wsp., 2016; Sławta i wsp., 2003].

Otyłość można określić jako przewlekły stan zapalny związany ze zwiększoną ekspresją mediatorów stanu zapalnego, w tym IL6 i leptyny, której stężenie jest wyższe u osób otyłych (Considine i wsp. 1996, Roytblat i wsp. 2000). Zależności te znajdują odzwierciedlenie w części badań klinicznych prowadzonych u chorych na SR. Rozwój otyłości w dzieciństwie jest czynnikiem ryzyka rozwoju SR (Munger i wsp. 2009, Munger i wsp. 2013), natomiast wysoki wskaźnik BMI wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie INFB (Kvistat i wsp. 2015). Wskaźnik BMI, który koreluje z masą tkanki tłuszczowej (Cole i wsp. 2005) okazał się słabo ujemnie korelować ze stężeniem leptyny. Bassi i wsp. w niedawno przeprowadzonym badaniu [2019] stwierdzili dodatnią korelację leptyny oznaczonej w PMR z BMI i oceną niepełnosprawności w skali EDSS. Z kolei ujemna korelacja adiponektyny z BMI oraz jej wyższe stężenie w grupie chorych na SR zostały wykazane przez Baranowską-Bik i wsp. w 2020 roku.

W niniejszym badaniu nie wykazano różnic BMI, stężeń glukozy, poziomów insuliny ani współczynnika insulinooporności HOMA-IR pomiędzy badanymi grupami. Nie stwierdzono również różnic w liczbie krwinek białych we krwi obwodowej pomiędzy badanymi grupami i mieściła się w zakresie wartości referencyjnych i nie wskazywała na ostry proces zapalny. Kraszula i wsp. [2012] nie odnotowali różnic pomiędzy BMI chorych na SR i grupą kontrolną, choć obserwowali większe stężenie leptyny i rezystyny oraz mniejsze stężenie adiponektyny.

Adipokiny są związane ze zjawiskiem insulinooporności. Insulinoopornością nazywany jest stan zmniejszonej odpowiedzi na fizjologiczną insulinę i powodujący zaburzenia mitogennego wpływu insuliny i metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek [Lillioja i wsp., 1993]. Leptyna powoduje zmniejszenie produkcji insuliny poprzez łączenie się ze swoistymi receptorami na komórkach β wysp trzustkowych i szlak fosforyloliptyazy C (PLC)/kinazy białkowej C (PKC) [Trujillo i Scherer, 2005]. Rezystyna wyzwała hiperglikemię i hiperinsulinę oraz ogranicza hipoglikemizujący wpływ insuliny, a zablokowanie rezystyny specyficznymi przeciwciałami powoduje w warunkach doświadczalnych zmniejszenie stężenia glukozy i poprawę wrażliwości na insulinę [Steppan i Lazar, 2002]. Adiponektyna powoduje zwiększenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny i pobudzenie wychwyty glukozy niezależnie od insuliny w mięśniach. Powoduje ona aktywację kinazy adenosynomonofosforanu (AMP) i szlaków receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor alpha; PPAR alpha) prowadząc do nasilenia beta-oksydacji lipidów i zmniejszenia ilości triglicerydów, co poprawia insulinowrażliwość [Yamauchi i wsp., 2003]. W niniejszym badaniu nie stwierdzono różnic w wykładnikach insulinooporności między chorymi na SR a chorymi na MG i grupą kontrolną. W związku z tym i w obliczu przytoczonych doniesień dotyczących udziału adipokin w rozwoju insulinooporności można interpretować uzyskane wyniki, jako związane z immunologicznymi aspektami działania adipokin.

Analiza łącznej liczby dożylnych podań metyloprednizolonu wykazała, że była ona dwukrotnie wyższa w grupie SR w porównaniu do grupy MG. Ponadto w niniejszym badaniu zaobserwowano zwiększenie stężenia leptyny bezpośrednio po zakończeniu standardowego podawania metyloprednizolonu u chorych z rzutem SR, natomiast w wyniku steroidoterapii nie zmieniało się stężenie rezystyny i adiponektyny.

W literaturze dostępnych jest wiele doniesień na temat wpływu steroidoterapii na stężenie adipokin. Obserwowano rozbieżne efekty w tym zakresie w różnych grupach chorych i zdrowych osobników oraz w warunkach doświadczalnych. U chorych z polimialgią reumatyczną podawanie glikokortykosteroidów zwiększa stężenie leptyny, ale również adiponektyny bez wpływu na insulinowrażliwość ocenianą wskaźnikiem HOMA-IR [Cimmino i wsp., 2010]. Dostępne są również dane dotyczące wpływu steroidów na stężenie adipokin w innych chorobach. Uchida i wsp. [2006]

zaobserwowali, że pulsy steroidów zwiększają stężenie adiponektyny u chorych z nefropatią IgA. Z kolei wziewne podanie flutykazonu u chorych na astmę nie wpływało na stężenie leptyny, rezystyny ani adiponektyny w surowicy [Leivo-Korpela i wsp., 2011]. Suplementacja steroidów u chorych na pierwotną niedoczynność nadnerczy powodowała obniżenie stężenia leptyny i adiponektyny [Fichna i wsp., 2015]. Z kolei po podaniu prednizolonu stwierdzono zwiększenie stężenia leptyny i adiponektyny [Rieth i wsp., 2009].

Obniżenie stężenia adiponektyny obserwowano również po podaniu hydrokortyzonu [Fallo i wsp., 2004], prednizonu [Hjelmsaeth i wsp., 2006] oraz u chorych z zespołem Cushinga [Krsek i wsp., 2004]. Jednakże część badaczy odnotowała zwiększenie stężenia adiponektyny po podaniu deksametazonu [Jang i wsp., 2008] i prednizolonu [Kreiner i Galbo, 2010].

Stwierdzano również brak zmian stężeń adiponektyny w zespole Cushinga [Libe i wsp., 2005], po podaniu deksametazonu [Lewandowski i wsp., 2006] i hydrokortyzonu [Darmon i wsp., 2006].

Wiele badań doświadczalnych u zwierząt prowadzono w zakresie wpływu steroidów na produkcję adiponektyny. Zostały one omówione przez Sukumaran w 2012 roku [Sukumaran i wsp., 2012].

W badaniach doświadczalnych u zwierząt wykazano, że deksametazon powoduje zwiększenie stężenia rezystyny i adiponektyny [Raff i Bruder 2006].

Obserwowane w niniejszym badaniu zwiększone stężenia leptyny bezpośrednio po zakończeniu leczenia rzutu SR dożylnie podawanym metyloprednizolonem przez 5 dni w łącznej dawce 5g wpisywało się w grupę doniesień o niekorzystnym wpływie steroidoterapii na profil adipokin prowadzącym do zwiększenia stężenia grupy prozapalnej.

Czas trwania choroby był dłuższy u chorych na MG niż SR. Jednakże nie odnotowano korelacji pomiędzy czasem trwania miastonii a stężeniem badanych adipokin. Natomiast u chorych na SR wykazano słabą ujemną korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a czasem trwania choroby i słabą dodatnią korelację stężenia adiponektyny z czasem trwania SR, bez korelacji stężenia leptyny z czasem trwania choroby. Evangelopoulos i wsp. [2014] odnotowali u kobiet chorujących na SR dodatnią korelację z czasem trwania choroby. Z kolei Düzel i wsp. [2019] w ogóle nie obserwowali korelacji stężeń adipokin z czasem trwania SR, jednakże należy podkreślić, że średni czas chorowania był w tej grupie chorych znacznie dłuższy – średnio 6,6 do 7,3 lat, a wiek chorych – porównywalny z wiekiem osób włączanych do niniejszego badania (28 lat). Można na podstawie tej rozbieżności wysunąć podejrzenie zależności stężenia adipokin od wczesnej fazy trwania SR, podczas gdy w przypadkach z dłuższym wywiadem procesy regulujące wydzielanie adipokin mogą już wygasać.

Wiodącym celem badań, których wyniki stały się podstawą niniejszej pracy była analiza klinicznego znaczenia krążących adipokin u chorych na SR. Wykazano, że stężenia wszystkich adipokin, zarówno o działaniu prozapalnym, czyli leptyny i rezystyny, jak i przeciwzapalnym, czyli adiponektyny były wyższe u chorych na SR w porównaniu do osób z MG oraz do grupy kontrolnej.

Identyczne obserwacje opublikowali Düzel i wsp. w roku 2018 oceniając stężenie leptyny, rezystyny i adiponektyny u 55 pacjentów z SR. Badacze ci wykazali również zwiększone stężenie białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (ang. monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) oraz IL-8 u chorych na SR w porównaniu z grupą kontrolną [Düzel i wsp., 2018]. O ile zwiększenie stężenia leptyny i rezystyny wiązać można z prozapalnymi mechanizmami ich działania, o tyle uwagę zwraca wyższe stężenie adiponektyny u chorych na SR. Zjawisko to zaobserwowano nie tylko w niniejszej pracy i wspomnianych powyżej badaniach Düzel i wsp. [2018], ale również w pracy Signoriello i wsp. [2018]. Ponadto ostatni z autorów [Signoriello i wsp., 2018] wykazał, że u chorych na SR dochodzi do zmian stanu oligomeryzacji adiponektyny polegających na zwiększeniu oligomerów o wysokiej masie cząsteczkowej (HMW, high molecular weight).

Krążąca adiponektyna występuje w postaci trzech oligomerów:

- o niskiej masie cząsteczkowej (LMW, low molecular weight, ≥ 70 kDa),
 - o średniej masie cząsteczkowej (MMW, medium molecular weight, ≥ 180 kDa),
 - o wysokiej masie cząsteczkowej (HMW, high molecular weight, ≥ 250 kDa) [Schraw i wsp., 2008].
- Oligomery różnią się siłą efektów biologicznych, które są najbardziej intensywne w przypadku HMW.

Emamgholipour i wsp. [2013] w badaniu obejmującym grupę 199 chorych na SR również wykazali wyższe stężenie leptyny i rezystyny u pacjentów z SR w porównaniu do grupy kontrolnej. Badania adipokin stały się również przedmiotem metaanalizy przeprowadzonej w 2017 roku przez Xue-Feng Xie, która w oparciu o wyniki 2155 badań wykazała wyższe stężenie leptyny w grupie SR.

Z kolei inne obserwacje przedstawili Penesova i wsp. [2015]. Ta grupa badaczy oceniała stężenia leptyny, rezystyny, adiponektyny, IL-6, CRP, TNF alfa, cholesterolu we frakcjach HDL i LDL oraz glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon like peptide 1, GLP-1) i nie wykazała różnicy pomiędzy pacjentami chorującymi na SR a grupą kontrolną. Musabak i wsp. [2011] obserwował obniżone stężenie adiponektyny u chorych na SR, jednakże większość z nich otrzymywała leczenie immunomodulujące.

W związku z powyższymi doniesieniami należy podkreślić, że interpretacja wyników analiz adipokin powinna być przeprowadzana w odniesieniu do szczegółowej charakterystyki badanych chorych na SR w zakresie stanu neurologicznego, aktywności choroby oraz charakterystyki metabolicznej, szczególnie w zakresie insulinooporności.

W niniejszym badaniu grupę chorych na SR oceniano klinicznie i klinimetrycznie oraz uwzględniano częstość rzutów choroby i zmiany w neuroobrazowaniu. Do oceny klinimetrycznej pacjentów wykorzystano skalę EDSS, a zmiany demielinizacyjne w neuroobrazowaniu przy użyciu tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego klasyfikowano w zależności od lokalizacji, jako nadnamiotowe, podnamiotowe, w rdzeniu szyjnym i piersiowym.

Jedynie w grupie chorych na SR, którzy leczeni byli INFB wykazano ujemną korelację między

stężeniem adiponektyny a punktacją w skali EDSS ocenioną po 3 latach terapii. Odmianą obserwację poczyniono w badaniu prospektywnym prowadzonym przez 3,6 lat u chorych na SR wykazując, że wysokie wyjściowe stężenie adiponektyny koreluje z nasilonym postępem klinicznym choroby [Signoriello i wsp., 2018]. Również Çoban i wsp. w 2017 wykazali dodatnią korelację stężeniem adiponektyny i EDSS oraz wyższe stężenie adiponektyny w grupie chorych na SR w porównaniu do grupy kontrolnej.

W niniejszym badaniu stężenie adiponektyny nie korelowało z oceną w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia, po 1 roku i 2 latach leczenia. Nie stwierdzono również korelacji między stężeniem leptyny i rezystyny a oceną w skali EDSS przeprowadzoną przed rozpoczęciem leczenia INFB, po 1 roku, 2 latach oraz 3 latach terapii. Stężenie adiponektyny nie korelowało z oceną w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia, po 1 roku i 2 latach leczenia.

Wraz z czasem trwania choroby dochodzi do postępu niepełnosprawności, co wyraża się wzrostem punktacji w skali EDSS. Postęp choroby wiąże się z wygaszaniem procesu zapalnego na korzyść zmian degeneracyjnych. W inhibicję zapalenia zaangażowana może być adiponektyna, która jest adipokiną przeciwzapalną i jej stężenie rośnie wraz z progresją w skali EDSS. W grupach SR INFB i SR GA w okresie 3 lat od rozpoczęcia leczenia nie zaobserwowano progresji niepełnosprawności wyrażonej w skali EDSS i jej korelacji ze stężeniem adiponektyny. Ponadto różnica populacji chorych włączanych do programu terapeutycznego leczenia INFB i GA na podstawie określonych administracyjnie kryteriów włączenia w stosunku do populacji z innych badań klinicznych może wpływać na odmienności w poczynionych obserwacjach.

Nie odnotowano korelacji między stężeniem leptyny, rezystyny ani adiponektyny a średnią roczną liczbą rzutów u chorych na SR. Lanzillo i wsp. [2017] stwierdzili zależność między stężeniem leptyny a liczbą rzutów u chorych na SR.

Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem leptyny, rezystyny ani adiponektyny z indeksem IgG u chorych leczonych INFB. Podobnie u leczonych GA stężenie leptyny i adiponektyny nie korelowało z indeksem IgG.

Stwierdzono natomiast w tej grupie silną ujemną korelację stężenia rezystyny z indeksem IgG. Zjawisko to można wiązać z udokumentowanym przez Berghoffa i wsp. [2016] przenikaniem rezystyny przez barierę krew – mózg.

W grupach pacjentów leczonych INFB i GA, nie wykazano korelacji między stężeniem adipokin w surowicy a obecnością prążków oligoklonalnych. Także wśród pacjentów leczonych INFB i GA, nie obserwowano korelacji między stężeniem adipokin w surowicy a nieobecnością prążków oligoklonalnych w badaniu PMR. Evangelopoulos i wsp. [2014] również nie obserwowali zależności między stężeniem leptyny a obecnością prążków oligoklonalnych u chorych na SR.

W badaniu przeprowadzonym u chorych z idiopatycznym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym

nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem leptyny, rezystyny i adiponektyny a obecnością prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym [Samanci i wsp., 2017]. U chorych na SR nie wykazano również zależności między otyłością a powstawaniem prążków oligoklonalnych [Çoban i wsp., 2015].

Interesujący okazał się być związek między adipokinami a lokalizacją i liczbą zmian demielinizacyjnych stwierdzonych w badaniu MRI mózgowia i rdzenia kręgowego u osób zakwalifikowanych do określonego leczenia immunomodulacyjnego.

W grupie pacjentów ze SR leczonych INFB stężenie leptyny korelowało ujemnie ze zmianami w odcinku piersiowym kręgosłupa, natomiast adiponektyny - dodatnio ze zmianami podnamiotowymi. Z kolei liczba ognisk demielinizacyjnych o lokalizacji nadnamiotowej koreluje ujemnie ze stężeniem leptyny, a dodatnio ze stężeniem adiponektyny w grupie leczonej GA. W tej samej grupie pacjentów wykazano ujemną korelację rezystyny ze zmianami podnamiotowymi. Zatem adipokiny prozapalne, czyli leptyna i rezystyna ujemnie korelują z liczbą zmian demielinizacyjnych o określonej lokalizacji (nadenamiotowej, podnamiotowej, odcinku piersiowym kręgosłupa), a przeciwzapalna adiponektyna wykazuje korelację dodatnią ze zmianami demielinizacyjnymi (nadenamiotowymi i podnamiotowymi). W literaturze nie są dostępne doniesienia na ten temat. Jedynie Kvistad i wsp. [2018] nie wykazali, podobnie jak w niniejszej pracy, zależności pomiędzy stężeniami leptyny i adiponektyny a aktywnością SR w badaniu MRI.

Leczenie immunomodulujące jest obecnie powszechnie stosowane u chorych na SR, a INFB i GA należą ciągle do leków pierwszej linii i są najszerzej stosowane. Kwalifikacja do włączenia INFB i GA opiera się o kryteria opublikowane w załączniku B.29. Ministerstwa Zdrowia. Pacjenci kwalifikowani do leczenia INFB i GA powinni:

- spełniać kryteria McDonalda rozpoznania SR,
- w przypadku rozpoznania postaci rzutowej SR mieć udokumentowany minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko wzmacniające się po podaniu gadolinium w czasie 12 miesięcy przed kwalifikacją,
- uzyskać co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji uwzględniającego:

1) czas trwania choroby:

- a) od 0 do 3 lat - 6 pkt.,
- b) od 3 do 6 lat - 4 pkt.,
- c) powyżej 6 lat - 2 pkt.,

2) liczbę rzutów choroby w ostatnim roku:

- a) 3 i więcej - 5 pkt.,
- b) od 1 do 2 - 4 pkt.,
- c) brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt.,

d) brak rzutów - 1 pkt.,

3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia):

a) EDSS od 0 do 2 - 6 pkt.,

b) EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt.,

c) EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt.

Powyższe elementy kwalifikacji do leczenia są identyczne dla INFB i GA.

Natomiast leczenie INFB jest przeciwwskazane w przypadkach:

- nadwrażliwości na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka),
- przejścia w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową,
- oceny stanu klinicznego chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji),
- ciąży,
- zdekompensowanej niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia),
- zaburzeń czynności tarczycy (bez eutyreozy),
- istotnych klinicznie zmian skórnych,
- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia zmiany parametrów krwi obwodowej:
 - a) obniżenie stężenia hemoglobiny poniżej 9 g/dl,
 - b) leukopenia poniżej 3000/ μ l,
 - c) limfopenia poniżej 500/ μ l,
 - d) trombocytopenia poniżej 75000/ μ l.
- depresji niepoddającej się leczeniu,
- padaczki, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego.

Z kolei przeciwwskazania do włączenia leczenia GA obejmują:

- nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol,
- przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową,
- stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji),
- istotne klinicznie zmiany skórne.

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria włączenia i wyłączenia dla leczenia INFB i GA, ze względu na ich ogólne ujęcie zagadnień klinicznych nie dostrzega się istotnych różnic w obu grupach chorych, jednakże chcąc uniknąć wpływu czynników ważnych a słabo identyfikowalnych poza porównaniem całkowitej grupy chorych na SR przeprowadzono również niezależne analizy w podgrupach chorych zakwalifikowanych do leczenia INFB i GA.

Ponadto przeprowadzono analizę wpływu leczenia immunomodulującego INFB i GA na stężenie adipokin wśród pacjentów chorujących na SR. W niniejszym badaniu leczenie INFB nie miało wpływu na stężenie leptyny i adiponektyny. Natomiast stężenie rezystyny okazało się być niższe po 1 miesiącu, a jeszcze większe jego obniżenie zaobserwowano po kolejnych 6 miesiącach terapii. Z kolei podawanie GA nie wpływało na stężenie adipokin ocenianych po 1 i 6 miesiącach leczenia. Uwzględniając mechanizmy działania INFB i GA można by oczekiwać modyfikacji stężeń adipokin podczas leczenia immunomodulującego.

Stężenie rezystyny i adiponektyny okazały się być wyższe w grupie pacjentów leczonych GA w porównaniu do grupy leczonej INFB, natomiast nie wykazano różnicy stężeń leptyny pomiędzy grupami GA i INFB. INFB hamuje syntezę prozapalnej IL12 i promuje produkcję przeciwzapalnej IL10. IL12 indukuje wytwarzanie INF gamma przez limfocyty oraz jest niezbędna do różnicowania limfocytów Th w kierunku Th1 [Karp i wsp., 2000; Karp i wsp., 2001]. Terapia INFB zwiększa stosunek IL10/IL12 [Byres i wsp., 2002]. Byrnes i wsp. w badaniu z 2002 wykazali wyższe stężenie IL 12 w grupie nie leczonych pacjentów z SR oraz obniżenie stężenia IL 12 i wzrost IL10 w grupie leczonej INFB.

Batocchi i wsp. w roku 2003 ocenili stężenie leptyny w grupie 24 pacjentów leczonych INFB. Ocenę dokonano było po 2 miesiącach i po roku od rozpoczęcia terapii. Stężenie leptyny okazało się być niższe po 2 miesiącach i 1 roku leczenia od wartości wyjściowej, stężenie po roku było niższe od badanego po 2 miesiącach. Kvistad i wsp. w 2018 roku dokonali oceny stężenia leptyny i adiponektyny u pacjentów leczonych INFB. Wykazała ona korzystny wpływ terapii na układ adipokin w postaci obniżenia stężenia leptyny oraz wzrostu stężenia adiponektyny.

Wymienione powyżej badania wskazują na pozytywny wpływ INFB, który powoduje hamowanie reakcji zapalnej poprzez zmniejszenie produkcji prozapalnej leptyny i rezystyny oraz wzrost ekspresji przeciwzapalnej adiponektyny. Carrieri i wsp. w 2015 ocenili m.in wpływ leczenia INFB na stężenie leptyny i nie wykazali zmian jej stężenia po 6 miesiącach i 1 roku w porównaniu do wartości wyjściowej.

W grupie chorych włączonych do niniejszego badania wpływ ten dotyczył jedynie rezystyny. Mogło to wynikać z lepszego stanu klinicznego analizowanych chorych.

Mechanizm działania GA polega na nasileniu produkcji cytokin przeciwzapalnych takich jak IL10, IL 4, TGF beta, inhibicji syntezy prozapalnego TNF alfa [Miller i wsp., 1998] oraz hamowaniu

aktywacji MBP specyficznych limfocytów T [Racke i Lovett-Racke, 2011]. Biorąc pod uwagę wyniki stężeń adipokin oznaczonych u pacjentów z SR przed i po leczeniu GA można stwierdzić, że GA nie modyfikuje stanu zapalnego za pośrednictwem adipokin.

Wśród chorych na SR i MG znalazły się również osoby z cukrzycą. W związku z powyższym przeanalizowano stężenia adipokin w zależności od stanu przemiany węglowodanów. Nie stwierdzono różnic w stężeniach leptyny i rezystyny pomiędzy chorującymi na cukrzycę a osobami bez zaburzeń przemiany węglowodanów wśród chorych na SR i MG, natomiast odnotowano znacznie obniżone stężenie adiponektyny u chorych na SR z cukrzycą. Znany jest korzystny wpływ adiponektyny na wrażliwość tkanek na insulinę oraz metabolizm lipidów polegający na zmniejszeniu ich gromadzenia w tkankach obwodowych oraz glukoneogenezy w wątrobie [Rajala i Scherer, 2003]. W przypadkach z otyłością i opornością na insulinę zmniejsza się produkcja adiponektyny. Jej niskie stężenie wiązało się z nasilonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 zarówno w populacji rasy kaukaskiej jak i wśród Indian plemienia Pima, u których zwiększone jest współwystępowanie otyłości i cukrzycy [Weyer i wsp., 2001].

Podsumowując, stwardnienie rozsiane wiąże się z pobudzeniem produkcji adipokin i zjawisko to nie jest zależne wyłącznie od stanu metabolicznego chorych, ani od tych mechanizmów autoimmunologicznych, które są wspólne dla SR i MG. Adipokiny mogą odzwierciedlać aktywność procesów zapalnych towarzyszących SR oraz aktywność choroby jako takiej. Leczenie INFB może zmniejszać stężenia prozapalnej REZ, natomiast podawanie GA nie wpływało na stężenia adipokin w okresie prowadzonej obserwacji. Z kolei standardowe leczenie metyloprednizolonem zwiększało stężenie leptyny bezpośrednio po zakończeniu terapii.

VI. Wnioski

Przeprowadzone analizy stężeń krążących adipokin u chorych na SR oraz ocena ich znaczenia klinicznego pozwala na wysunięcie następujących wniosków:

1/ stwardnienie rozsiane wiąże się z pobudzeniem produkcji adipokin i zjawisko to nie jest zależne wyłącznie od stanu metabolicznego chorych, ani od tych mechanizmów autoimmunologicznych, które są wspólne dla SR i MG,

2/ leczenie rzutu SR standardowym podaniem dożylnym metyloprednizolonu wywołuje niekorzystny efekt w postaci zwiększenia stężenia leptyny w surowicy, choć efekt ten może być przejściowy,

3/ leczenie immunomodulujące SR z zastosowaniem INFB powoduje korzystny efekt w postaci obniżenia stężenia rezystyny,

4/ adiponektyna może stanowić długofalowy marker prognostyczny u chorych na SR w zakresie progresji klinicznej i radiologicznej,

5/ zmiany stężeń adipokin u chorych na SR nie są zależne od stanu metabolicznego z wyjątkiem zahamowania produkcji adiponektyny u chorych na SR z towarzyszącą cukrzycą.

VII. Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (SR) jest przewlekłą, demielinizacyjno-zapalną, neurodegeneracyjną chorobą układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym. Najczęstszy typ kliniczny SR – postać rzutowo remisyjna - dotyczy głównie ludzi młodych w wieku 20-40 lat, dwukrotnie częściej kobiet. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa i niecałkowicie wyjaśniona. Łączy ona czynniki genetyczne, immunologiczne, infekcyjne i środowiskowe. U podłoża koncepcji immunologicznej leży zjawisko autoagresji i zaburzenie równowagi między limfocytami Th1 i T2 na korzyść prozapalnych T2.

Adipokiny są cytokinami wydzielanymi między innymi przez białą tkankę tłuszczową. Do ich najważniejszych funkcji należy regulacja procesów immunologicznych i metabolicznych. Działanie prozapalne oraz przeciwzapalne adipokin oraz wpływ na reakcje autoimmunologiczne związane z etiologią i przebiegiem SR, stały się przeprowadzenia badania.

Celem badania była analiza stężeń adipokin (LEP, REZ, ADP) w surowicy pacjentów z RRMS oraz ocena ich związku z przebiegiem klinicznym choroby, leczeniem immunomodulacyjnym oraz parametrami klinimetrycznymi i laboratoryjnymi (czas trwania choroby, liczba rzutów, EDSS, MRI, OCBs, indeks IgG, stężeń glukozy, WBC, poziomów insuliny, współczynnika insulinooporności HOMA-IR, BMI).

Do badania włączono 65 chorujących na SR leczonych INFB, 39 leczonych GA, 28 chorujących na MG stanowiących grupę porównawczą, grupę kontrolną stanowiło 39 zdrowych osób. Dodatkowo włączono 66 pacjentów leczonych IVMP z powodu rzutu w przebiegu SR, nie uczestniczących w programie leczenia immunomodulacyjnego.

Średni wiek pacjentów z SR wynosił $31,6 \pm 7,7$ i nie różnił się od wieku grupy kontrolnej $38,9 \pm 7,0$. Pacjenci chorujący na MG byli starsi $42,8 \pm 17,4$, również czas trwania choroby był wśród nich dłuższy. Wartości BMI wyniosły odpowiednio SR – 23 ± 4 , MG – 22 ± 5 , GK – 22 ± 3 .

Stężenie wszystkich oznaczonych adipokin okazało się być wyższe u pacjentów chorujących na SR w porównaniu do grupy porównawczej i kontrolnej.

Leczenie rzutu choroby IVMP powodowało niekorzystny wzrost stężenia prozapalnej LEP, sterydoterapia nie miała wpływu na stężenie REZ i ADP. W grupie pacjentów leczonych immunomodulacyjnie, zarówno INFB i GA, stężenie adipokin prozapalnych było wyższe w odniesieniu do grupy kontrolnej i porównawczej. Stężenie przeciwzapalnej ADP w grupie leczonej INFB było wyższe w porównaniu do pozostałych grup z wyjątkiem grupy MG, gdzie nie stwierdzono różnicy.

Pacjenci leczenia GA mieli niższe stężenie ADP w porównaniu do grupy SR INFB, MG i grupy kontrolnej. W porównaniu 2 grup pacjentów leczonych immunomodulacyjnie stężenie REZ okazało się być wyższe w grupie leczonej GA.

Ocena stężeń adipokin przed rozpoczęciem leczenia, 1 miesiąc i 6 miesięcy po wdrożeniu terapii wykazała spadek prozapalnej REZ w grupie leczonej INFB, nie było wpływu na pozostałe grupy niezależnie od podawanego leku. Wśród pacjentów leczonych INFB wykazano dodatnią korelację adipokin prozapalnych (LEP i REZ). W obu grupach leczonych immunomodulacyjnie stwierdzono ujemne korelację pomiędzy adipokinami prozapalnymi (LEP, REZ) a przeciwzapalną ADP.

Badanie parametrów klinimetrycznych i laboratoryjnych wykazało słabo dodatnią korelację ADP z czasem trwania choroby, słabo ujemną korelację stężenia REZ z czasem trwania choroby w grupie SR, co może sugerować stopniowe wygaszanie procesu zapalnego z czasem trwania choroby. Również słaba ujemna korelacja wystąpiła pomiędzy stężeniem LEP i BMI w grupie SR. Stężenie insuliny i wskaźnik HOMA-IR korelowały dodatnio ze stężeniem LEP w grupie MG. Zarówno wśród pacjentów leczonych INFB i GA adipokiny prozapalne ujemnie korelowały z liczbą zmian demielinizacyjnych w badaniach MRI, natomiast przeciwzapalna ADP korelowała dodatnio.

Analiza stężeń adipokin wśród pacjentów chorujących na SR, ich zmiany pod wpływem leków immunomodulacyjnych oraz związek z innymi mediatorami reakcji zapalnych na pewno wymagają dalszych badań, m.in pod kątem wykorzystania jako potencjalnych biomarkerów przebiegu choroby i skuteczności leczenia.

Na podstawie przeprowadzonych analiz wysunięto wnioski stwierdzające, że stwardnienie rozsiane wiąże się z pobudzeniem produkcji adipokin i zjawisko to nie jest zależne wyłącznie od stanu metabolicznego chorych, ani od tych mechanizmów autoimmunologicznych, które są wspólne dla SR i MG. Leczenie rzutu SR standardowym podaniem dożylnym metyloprednizolonu wywołuje niekorzystny efekt w postaci zwiększenia stężenia leptyny w surowicy, natomiast leczenie immunomodulujące SR z zastosowaniem INFB powoduje korzystny efekt w postaci obniżenia stężenia rezystyny. Adiponektyna może stanowić długofalowy marker prognostyczny u chorych na SR w zakresie progresji klinicznej i radiologicznej. Zmiany stężeń adipokin u chorych na SR nie są zależne od stanu metabolicznego z wyjątkiem zahamowania produkcji adiponektyny u chorych na SR z towarzyszącą cukrzycą.

VIII. Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating-inflammatory, neurodegenerative disease of the central nervous system on autoimmune basis. The most common clinical type of MS - relapsing remitting - mainly affects young people aged 20-40, twice as often women. The etiology of the disease is multifactorial and not fully explained. It combines genetic, immunological, infectious and environmental factors. Underlying the immune concept is the phenomenon of self-aggression and imbalance between Th1 and T2 lymphocytes in favour of pro-inflammatory T2. Adipokines are cytokines secreted, among others, by white adipose tissue. Their most important functions include regulation of immunological and metabolic processes. The pro-inflammatory and anti-inflammatory effects of adipokines and the effect on autoimmune reactions are associated with the etiology and course of MS, became a basis of this study. The aim of the study was to analyse the levels of adipokines (LEP, REZ, ADP) in the serum of patients with RRMS and to assess their relationship with the clinical course of the disease, immunomodulatory therapy and clinical and laboratory parameters (duration of the disease, number of relapses, EDSS, MRI, OCBs, IgG index, glucose, WBC, insulin levels, insulin resistance index (HOMA-IR), BMI. The study included 65 patients with MS treated with INFB, 39 treated with GA, 28 suffering from MG as a comparative group, the control group consisted of 39 healthy people. In addition, 66 patients were treated with IVMP due to relapses in the course of SR, they were not included in the immunomodulatory treatment program. The average age of patients with MS was 31.6 ± 7.7 and did not differ from the control group age of 38.9 ± 7.0 . MG patients were older 42.8 ± 17.4 *, also the duration of the disease was longer among them. BMI values were MS - 23 ± 4 , MG - 22 ± 5 and controls - 22 ± 3 , respectively. The concentration of all determined adipokines was found to be higher in patients with MS compared to the comparative and control group. Treatment a relapse with IVMP caused an unfavourable increase in pro-inflammatory LEP levels, steroid therapy had no effect on REZ and ADP levels. In the group of patients treated immunomodulatively, both INFB and GA, concentration of proinflammatory adipokines was higher in relation to the control group and comparative. Anti-inflammatory ADP levels in the INFB-treated group were higher compared to the other groups except the MG group, where there was no difference. Patients with GA treatment had lower ADP levels than MS INFB, MG and control groups. Analysing 2 groups of patients treated with immunomodulatory treatment, REZ concentration turned out to be higher in the group treated with GA than INFB. Evaluation of adipokines levels before the start of treatment, 1 month and 6 months after the start of therapy showed a decrease in pro-inflammatory REZ in the INFB group, it did not affect the other groups regardless of the drug administered. Positive correlation of proinflammatory adipokines (LEP and REZ) was demonstrated among patients treated

with INFB. Negative correlation between pro-inflammatory adipokines (LEP, REZ) and anti-inflammatory ADP was found in both immunomodulatory treated groups. The examination of clinical and laboratory parameters showed a weakly positive correlation of ADP with the duration of the disease, weakly correlating REZ concentration with the duration of the disease in the MS group, which may suggest a gradual extinction of the inflammatory process with the duration of the disease. There was also a weak negative correlation between LEP and BMI in the MS group. Insulin concentration and HOMA-IR index correlated positively with LEP concentration in the MG group. In both INFB and GA treated patients, pro-inflammatory adipokines correlated negatively with the number of demyelinating lesions in MRI, while anti-inflammatory ADP correlated positively. The analysis of adipokine levels among patients with MS, their changes under the influence of immunomodulatory drugs and the relationship with other inflammatory reaction mediators certainly require further research, including the use of potential biomarkers of disease course and the effectiveness of treatment.

Based on the conducted analyzes, conclusions were drawn stating that sclerosis extends to the action of stimulating the production of adipokines and this phenomenon is not dependent on the metabolic state of patients, nor on the autoimmune mechanisms that are common to MS and MG. Treatment of MS relapse with standard intravenous methylprednisolone administration has the adverse effect of increasing serum leptin levels, whereas immunomodulatory therapy with INFB has a beneficial effect of lowering resistin level. Adiponectin may be a long-term prognostic marker in patients with MS regarding clinical and radiological progression. Changes in adipokine levels in patients with MS are not dependent on metabolic status except for inhibition of adiponectin production in patients with MS associated with diabetes.

IX. Piśmiennictwo

- 1/ Abiru N, Eisenbarth GS. Multiple genes, multiple autoantigens role in type 1 diabetes. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2000; 18: 27.
- 2/ Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese ICM, Reich DS. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. Neurology 2015; 85(1): 18–28.
- 3/ Absinta M, Cortese ICM, Vuolo L, Nair G, de Alwis MP, Ohayon J, Reich DS. Leptomeningeal gadolinium enhancement across the spectrum of chronic neuroinflammatory diseases. Neurology. 2017; 88(15): 1439–1444.
- 4/ Adams JM, Imagava DT. Measles antibodies in multiple sclerosis. Proc Soc Exp Biol Med 1962; 111: 562–566.
- 5/ Adorini L. Interleukin 12 and autoimmune diabetes. Nat Genet 2001; 27: 131–132.
- 6/ Agius M, Richman D, Fairclough R, Aarli JA, Gilhus NE, Romi F. Three forms of immune myasthenia. Ann NY Acad Sci 2003; 998: 453–6.
- 7/ Alvarez-Lafuente R, De las Heras V, Bartolome M, Picazo JJ, Arroyo R. Relapsing- remitting multiple sclerosis and human herpesvirus 6 active infection. Arch Neurol 2004;61: 1523–1527.
- 8/ Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. Multiple Sclerosis Journal, 2017; 24(5): 590–603.

- 9/ Arita Y. Reprint of “Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity.” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012; 425(3): 560–564.
- 10/ Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, Montalban X. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2008; 141(4): 1075–1084.
- 11/ Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2013; 13(2): 3–9.
- 12/ Asscheman H, Elbers JMH, Gooren LJG, Seidell JC, Frölich M, Meinders AE. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 3267–70.
- 13/ Asterholm IW, Rutkowski JM, Fujikawa T, Cho Y-R, Fukuda M, Tao C, Scherer PE. Elevated resistin levels induce central leptin resistance and increased atherosclerotic progression in mice. *Diabetologia* 2014; 57(6): 1209–1218.
- 14/ Astier AL, Hafler DA. Abnormal Tr1 differentiation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2007; 191: 70–8.
- 15/ Balasa B, Craeli T, Patstone G, Lee J, Tisch R, McDevitt HO, Sarvetnick N. CD40 ligand-CD40 interactions are necessary for the initiation of insulinitis and diabetes in nonobese diabetic mice. *J. Immunol* 1997; 159: 4620–4627.
- 16/ Banki K, Colombo E, Sia F, Halladay D, Mattson DH, Tatum AH. Oligodendrocyte-specific expression and autoantigenicity of transaldolase in multiple sclerosis. *J Exp Med* 1994; 180: 1649–63.

- 17/ Baranowska-Bik A, Uchman D, Litwiniuk A, Kalisz M, Martyńska L, Baranowska B, Bik W, Kochanowski J. Peripheral levels of selected adipokines in patients with newly diagnosed multiple sclerosis. *Endokrynologia Polska* 2020
- 18/ Bartosik-Psujek H. Aktualny model immunopatogenezy stwardnienia rozsianego – nowe możliwości terapeutyczne. *Aktualn Neurol.* 2014; 14 (2): 117–123.
- 19/ Bassi M, Iezzi E, Buttari F, Gilio L, Simonelli I, Carbone F, Matarese G. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 135245851985347.
- 20/ Batocchi AP., Rotondi M, Caggiula M, Frisullo G, Odoardi F, Nociti V, Mirabella M. Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-beta. *Journal of Neuroimmunology* 2003; 139(1-2): 150–154.
- 21/ Becker KB. Comparative Genetics of Type 1 Diabetes and Autoimmune Disease Common Loci, Common Pathways? *Diabetes* 1999; 48: 1353–1358.
- 22/ Belgardt BF, Brüning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010; 1212(1): 97–113.
- 23/ Bell J, Rassenti L, Smoot S, Smith K, Newby C, Hohlfeld R, Toyka K, McDevitt H, Steinman L. HLA-DQ b-chain polymorphism linked to myasthenia gravis. *Lancet* 1986; 1: 1058.
- 24/ Benomar Y, Gertler A, De Lacy P, Crépin D, Ould Hamouda H, Riffault L, Taouis M. Central Resistin Overexposure Induces Insulin Resistance Through Toll-Like Receptor 4. *Diabetes* 2012; 62(1): 102–114.

- 25/ Berghoff M, Hochberg A, Schmid A, Schlegel J, Karrasch T, Kaps M, Schäffler A. Quantification and regulation of the adipokines resistin and progranulin in human cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(1):15-26.
- 26/ Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2014;52:1–28.
- 27/ Bi Z, Quandt P, Komatsu T, Barna M, Reiss CS. IL-12 promotes enhanced recovery from vesicular stomatitis virus infection of the central nervous system. *J Immunol* 1995; 155: 5684–5689.
- 28/ Blüher M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism* 2014; 3(3): 230–240.
- 29/ Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an Adipokine with Potent Proinflammatory Properties. *The Journal of Immunology* 2005; 174(9): 5789–5795.
- 30/ Bonek R, Maciejek Z. Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualn Neurol* 2009; 9 (2): 116-125.
- 31/ Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S., Keller E, Kiess W. Gender Differences of Adiponectin Levels Develop during the Progression of Puberty and Are Related to Serum Androgen Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(8): 4053–4061.
- 32/ Brück W, Bitsch A, Kolenda H, Brück Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: Correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Annals of Neurology* 1997; 42(5): 783–793.

- 33/ Byrnes AA., McArthur JC., Karp CL. Interferon-beta therapy for multiple sclerosis induces reciprocal changes in interleukin-12 and interleukin-10 production. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 165– 174.
- 34/ Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995; 37: 424–435.
- 35/ Cappelletto GM., Sutterwala FS, Trinchieri G, Mosser DM, Ma X. Suppression of IL–12 transcription in macrophages following Fc gamma receptor ligation. *J Immunol* 2001; 166: 4498–4506.
- 36/ Carlos T, Kovach N, Schwartz B, Rosa M, Newman B, Wayner E, Benjamin C, Osborn L, Lobb R, Harlan J. Human monocytes bind to two cytokine-induced adhesive ligands on cultured human endothelial cells: endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. *Blood* 1991; 77: 2266–2271.
- 37/ Carpenter C, Solomon N, Silverberg S. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of 15 new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine* 1964; 43: 153-180.
- 38/ Carrieri PB, Carbone F, Perna F, Bruzzese D, La Rocca C, Galgani M, Matarese G. Longitudinal assessment of immuno-metabolic parameters in multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate. *Metabolism* 2015; 64(9): 1112–1121.
- 39/ Chan KC, Chou HH, Wu DJ. Diabetes mellitus has an additional effect on coronary artery disease. *Jpn. Heart J.* 2004; 45: 921–927.

40/ Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N, Liu S. Circulating Levels of Resistin and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Women: Results From Two Prospective Cohorts. *Diabetes Care* 2008; 32(2): 329–334.

41/ Cimmino MA, Andraghetti G, Briatore L, et al. Changes in adiponectin and leptin concentrations during glucocorticoid treatment: a pilot study in patients with polymyalgia rheumatica. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193: 160-163.

42/ Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459–69. doi: 10.1007/s00125-003-1074-z.

43/ Çoban A, Çevik D, Özyurt S, Gencer M, Tüzün E, Turkoglu R. The association between obesity and oligoclonal band formation in multiple sclerosis patients. *Obesity research & clinical practice*. 2015; 9. 10.1016/j.orcp.2015.07.001.

44/ Çoban A, Düzel B, Tüzün E. Tamam, Y. Investigation of the prognostic value of adipokines in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017; 15: 11–14.

45/ Cole TJ, Faith MS, Pietrobelli A, Heo M. What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59(3): 419–425.

46/ Cohen D, Cohen O, Marcadet A, Massart C, Lathropt M, Dechamps I, Horst J, Schuller E, Dausset J. Class II HLA-DC beta-chain DNA restriction fragments differentiate among HLA-DR2 individuals in insulin-dependent diabetes and multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1984; 81(6): 1774–1778.

47/ Colombo E, Banki K, Tatum AH, Daucher J, Ferrante P, Murray RS. Comparative analysis of antibody and cell-mediated autoimmunity to transaldolase and myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1997; 99: 1238-50.

48/ Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980; 103: 579.

49/ Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.

50/ Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 292–295.

51/ Dafopoulos K, Sourlas D, Kallitsaris A, Pournaras S, Messinis IE. Blood ghrelin, resistin, and adiponectin concentrations during the normal menstrual cycle. *Fertility and Sterility*, 2008; 92 (4): 1389 – 1394.

52/ Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grino M, Alessi MC, Dutour A. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2006;291:E995–E1002.

53/ Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SC, Jenkins SC, Palmer SM, Balfour KM, Rowe BR, Farrall M, Barnett AH, Bain SC, Todd JA. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371: 130–136.

54/ DeFranco S, Bonisconi S, Cerutti F, Bona G, Bottarel F, Cadario F, Brusco A, Loffredo G, Rabbone I, Corrias A, Pignata C, Ramenghi U, Dianzani U. Defective Function of Fas in Patients With Type 1 Diabetes Associated With Other Autoimmune Diseases. *Diabetes* 2001; 50: 483–488.

- 55/ De Groot CJ, Montagne L, Barten AD, Sminia P, Van Der Valk P. Expression of transforming growth factor (TGF)-beta1, -beta2, and -beta3 isoforms and TGF-beta type I and type II receptors in multiple sclerosis lesions and human adult astrocyte cultures. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 174–187.
- 56/ De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, Reischl J, Lehr S, Simon KC., Karlson EW. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *The Lancet Neurology*, 2009; 8(12): 1111–1119.
- 57/ De Jager PL, Jia ., Wang J, de Bakker P IW, Ottoboni L, Aggarwal NT, Oksenberg, JR. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nature Genetics*, 2009; 41(7): 776–782.
- 58/ De Maria R., Testi R. Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity. *Immunol Today* 1998; 19: 121–125.
- 59/ Dendrou CA, Fugger L, Friese, MpA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 2015; 15(9): 545–558.
- 60/ Docagne F, Mestre L, Loría F, Hernangómez M, Correa F, Guaza C. Therapeutic potential of CB2 targeting in multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2008; 12(2): 185-95.
- 61/ Düzel B, Tamam Y, Çoban A, Tüzün E. Adipokines in Multiple Sclerosis Patients with and without Optic Neuritis as the First Clinical Presentation. *Immunological Investigations* 2018; 1–8.

- 62/ Düzel B, Tamam Y, Çoban A, Tüzün A. Adipokines in Multiple Sclerosis Patients with and without Optic Neuritis as the First Clinical Presentation, *Immunological Investigations* 2019; 48(2): 190-197.
- 63/ Dymment DA, Ebers GC, Dessa Sadovnick A. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2004; 3(2): 104–110.
- 64/ Ebers GC. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *Journal of Neurology* 2005; 252(S3): 15–20.
- 65/ Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 268-277.
- 66/ Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Multiple Sclerosis Journal* 2004; 10(5): 575–581.
- 67/ Elimam A, Kamel A, Marcus C. In vitro Effects of Leptin on Human Adipocyte Metabolism. *Hormone Research in Paediatrics* 2002; 58(2): 88–93.
- 68/ Emamgholipour S, Eshaghi SM, Hosseinneshad A, Mirzaei K, Maghbooli Z, Sahraian MA. Adipocytokine Profile, Cytokine Levels and Foxp3 Expression in Multiple Sclerosis: a Possible Link to Susceptibility and Clinical Course of Disease. *PLoS ONE* 2013; 8(10): e76555.
- 69/ Erlich HA, Zeidler A, Chang J, Shaw S, Raffel LJ, Klitz W, Beshkov Y, Costin G, Pressman S, Bugawan T, Rotter JI. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nat Genet* 1993; 3: 358 –364.

70/ Evangelopoulos ME, Koutsis G, Markianos M. Serum leptin levels in treatment-naive patients with clinically isolated syndrome or relapsing-remitting multiple sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2014; 2014: 486282.

71/ Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, et al. Effect of glucocorticoids on adiponectin: A study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology.* 2004;150:339–344.

72/ Fan X, Lin C, Han J, Jiang X, Zhu J, Jin T. Follicular Helper CD4⁺ T Cells in Human Neuroautoimmune Diseases and Their Animal Models. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:638968.

73/ Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Comprehensive Physiology* 2018; 1031–1063.

74/ Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121(2): 326–330.

75/ Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 2015; 36(7): 461–470.

76/ Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by β -adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001; 507(2): 142–146.

77/ Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal Regulation of Adiponectin Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 290(3): 1084–1089.

78/ Feltkamp TEW, van den Berg-Loonen PM, Nijenhuis LE, Engelfreit CP, van Rossum AL, van Loghem JJ, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis, autoantibodies, and HLA antigens. *Br Med J* 1974; 1:1 31.

79/ Fernandez Munoz R, Celma Serrat M. Virus and demyelination: why suspect that a virus may be involved in the aetiology of multiple sclerosis? *Rev Neurol* 2002; 35: 964–972.

80/ Fichna M, Fichna P, Gryczyńska M, et al. Steroid replacement in primary adrenal failure does not appear to affect circulating adipokines. *Endocrine*. 2015; 48(2):677-685. DOI: 10.1007/s12020-014-0388-6.

81/ Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Barkhof F. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology* 2016; 15(3): 292–303.

82/ Filippi M, Preziosa P, Meani, A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, Rocca MA. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *The Lancet Neurology* 2018; 17(2): 133–142.

83/ Fisher GN, Rosenberg FJ, Strans SF, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, Strober W, Lenardo MJ, Puck JM. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995; 81: 935–946.

84/ Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131(3): 808–817.

- 85/ Fontana A, Frei K, Bodmer S, Hofer E, Schreier MH, Palladino MAJ., Zinkernagel R.M. Transforming growth factor-beta inhibits the generation of cytotoxic T cells in virus-infected mice. *J Immunol* 1989; 143: 3230–3234.
- 86/ Foroozan R, Sambursky R. Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review. *Br J Opht* 2003; 1186 – 1187.
- 87/ Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(12): 3-7.
- 88/ Fraenkel PG, Rutkove SB, Matheson JK, Fowkes M, Cannon ME, Patti ME, Atkins MB, Gollob JA. Induction of myasthenia gravis, myositis, and insulin-dependent diabetes mellitus by high-dose interleukin-2 in a patient with renal cell cancer. *J Immunother* 2002; 25(4): 373-8.
- 89/ Frisullo G, Mirabella M, Angelucci F, Caggiula M, Morosetti R, Sancricca C, Patanella AK, Nociti V, Iorio R, Bianco A, Tomassini V, Pozzilli C, Tonali PA, Matarese G, Batocchi AP. The effect of disease activity on leptin, leptin receptor and suppressor of cytokine signalling-3 expression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007; 192(1-2): 174-83.
- 90/ Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985; 230: 1043–1045.
- 91/ Gamble DR, Kinsley ML, FitzGerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 1969; 3: 627–630.
- 92/ Geissmann F, Revy P, Regnault A, Lepelletier Y, Dy M, Brousse N, Amigorena S, Hermine O, Durandy A. TGF- β prevents the noncognate maturation of human dendritic Langerhans cells. *J Immunol* 1999; 162: 4567–4575.

- 93/ Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, Butler J, Kalogeropoulos A, Bauer DC, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: the health, aging and body composition study. *Atherosclerosis* 2016; 245:181–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.004.
- 94/ Gerritse K, Laman JD, Noeller RJ, Aruffo A, Jeffrey A, Ledbetter JA, Boersma WJA, CLAASSEN E. CD40-CD40 ligand interactions in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2499–2504.
- 95/ Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2012; 11(12): 1082–1092.
- 96/ Gobbin F, Zanoni M, Marangi A, Orlandi R, Crestani L, Benedetti MD, Gajofatto A. 2017 McDonald criteria for multiple sclerosis: Earlier diagnosis with reduced specificity? *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 29: 23–25.
- 97/ Green ST, Ng JP, Chan-Lam D. Insulin-dependent diabetes mellitus, myasthenia gravis, pernicious anaemia, autoimmune thyroiditis and autoimmune adrenalitis in a single patient. *Scott Med J* 1988; 33(1): 213-4.
- 98/ Grewal IS, Flavell RA. A central role of CD40 ligand in the regulation of CD4+ T-cell responses. *Immunol. Today* 1996; 17: 410–414.
- 99/ Guerrero-García J de J, Carrera-Quintanar L, López-Roa RI, Márquez-Aguirre AL, Rojas-Mayorquín AE, Ortuño-Sahagún D. Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators of Inflammation* 2016; 1–24.

100/ Guggenmos J, Schubart AS, Ogg S, Andersson M, Olsson T, Mather JH, Linington Ch. Antibody Cross-Reactivity between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and the Milk Protein Butyrophilin in Multiple Sclerosis. *J Immunol* 2004; 172: 661–668.

101/ Gulcelik NE, Halil M, Ariogul S, Usman A. Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin. *Miner Endocrinol* 2013; 38:203–10.

102/ Guzik A, Kwolek A. Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie*. 2015; 1:55–62.

103/ Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines -novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*.2006; 57(4): 505-28.

104/ Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, Gusella JF, Kim DJ, Terwedow H, Pericak-Vance MA, Rimmeler JB, Haynes CS, Roses AD, Lee A, Shaner B, Menold M, Seboun E, Fitoussi RP. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. *Nature Genet* 1996; 13: 469–471.

105/ Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion of Adiponectin and Regulation of apM1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001; 288(5): 1102–1107.

106/ Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity- -induced insulin resistance and related complications. *Physiol. Res.* 2004; 53 (2): 123–129.

- 107/ Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 2019; 32(3): 327–337.
- 108/ Hedegaard CJ, Krakauer M, Bendtzen K, Lund H, Sellebjerg F, Nielsen CH. T helper cell type 1 (Th1), Th2 and Th17 responses to myelin basic protein and disease activity in multiple sclerosis. *Immunology*. 2008;125:161–169.
- 109/ Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis is associated with genes within or close to the HLA –DR – DQ subregion on a normal DR15, DQ6, Dw2 haplotype. *Neurology* 1993; 43: 163-168.
- 110/ Hjelmestaeth J, Flyvbjerg A, Jenssen T, Frystyk J, Ueland T, Hagen M. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance and glucose intolerance after renal transplantation: Impact of immunosuppressive and antihypertensive drug therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 1: 575–582.
- 111/ Housley WJ, Pitt D, Hafler DA. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clinical Immunology* 2015; 161(1): 51–58.
- 112/ Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365–8.
- 113/ Howard LM, Miga AJ, Vanderlugt CL, Dal Canto MC, Laman JD, Noelle RJ, Miller SD. Mechanisms of immunotherapeutic intervention by anti-CD40L (CD154) antibody in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1999; 103: 281–290.

- 114/ Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271(18): 10697–10703.
- 115/ Hyoty H. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 652–657.
- 116/ Inoue A, Koh CS, Yamazaki M, Yahikozawa H, Ichikawa M, Yagita H, Kim BS. Suppressive effect on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease by the administration of anti-IL-12 antibody. *J Immunol* 1998; 161: 5586–5593.
- 117/ Jang C, Inder WJ, Obeyesekere VR, Alford FP. Adiponectin, skeletal muscle adiponectin receptor expression and insulin resistance following dexamethasone. *Clinical Endocrinology*. 2008; 69: 745–750.
- 118/ Jarius S, Wandinger KP, Borowski K, Stoecker W, Wildemann B. Antibodies to CV2/CRMP5 in neuromyelitis optica-like disease: Case report and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2012; 114(4): 331–335.
- 119/ Jarius S, König F, Metz I, Ruprecht K, Paul F, Bruck W, Wildemann B. Pattern II and pattern III MS are entities distinct from pattern I MS: evidence from cerebrospinal fluid analysis. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 171.
- 120/ Jasinska A, Pietruczuk M. Adipocytokiny - białka o wielokierunkowym działaniu. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2010; 46(3): 331-338.

121/ Jernas Ł, Michalak S. Współwystępowanie chorób neuroimmunologicznych i cukrzycy. Med. Dopl 2007; supl., nr 3/07: 75-80.

122/ Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. Endocrine Reviews 2005; 26(3): 439–451.

123/ Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. Nature 1997; 389: 374–377.

124/ Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, Akerblom HK, Dosch HM. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1992; 327: 302.

125/ Karp CL, Biron CA, Irani DN. Interferon beta in multiple sclerosis: is IL-12 suppression the key? Immunol Today 2000; 21: 24–28.

126/ Karp CL, van Boxel-Dezaire AH, Byrnes AA, Nagelkerken L. Interferon-beta in multiple sclerosis: altering the balance of interleukin-12 and interleukin-10? Curr Opin Neurol 2001; 14: 361–368.

127/ Katz D, Taubenberger JK, Cannella B, McFarlin DE, Raine CS, McFarland HF. Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. Annals of Neurology 1993; 34(5): 661–669.

128/ Kaul R, Shenoy M, Christadoss P. The role of major histocompatibility complex genes in myasthenia gravis and experimental autoimmune myasthenia gravis pathogenesis. Adv Neuroimmunol 1994; 4: 387.

129/ Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB, Jakowlew S, Alvarez-Mon M, Derynck R, Sporn MB, Fauci AS. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med* 1986; 163: 1037–1050.

.

130/ Kelsall BL, Stuber E, Neurath M, Strober W. Interleukin- 12 production by dendritic cells. The role of CD40- CD40L interactions in Th1 T-cell responses. *Ann NY Acad Sci* 1996; 795: 116–126.

131/ Khoury SJ, Guttmann CRG, Orav EJ, Hohol MJ, Ahn SS, Hsu L, Weiner HL. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: Correlation between disability and lesion burden. *Neurology* 1994; 44(11): 2120–2120.

132/ Kim K-H., Lee K, Moon YS, Sul HS. A Cysteine-rich Adipose Tissue-specific Secretory Factor Inhibits Adipocyte Differentiation. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(14): 11252–11256.

133/ Kitae S, Kawakami H, Matsuoka N, Etoh R, Nakamura S. A case of myasthenia gravis accompanied by large thymoma and anti-GAD antibody. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41(11): 818-21.

134/ Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, Seibold F, Stark R, Ochsenkühn T, Broedl U.C. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2007; 19(12): 1070–1074.

135/ Kopff B, Jegier A. Wyśięk fizyczny a wybrane adipokiny: adiponektyna, leptyna i rezystyna. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 115: 73-84.

136/ Kovacova Z, Tencerova M, Roussel B, Wedellova Z, Rossmeislova L, Langin D, Stichi V. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue. *International Journal of Obesity* 2011; 36(10): 1360–1365.

137/ Krajewski S, Garczyński W, Zawadka M. Aktywność zawodowa chorych na stwardnienie rozsiane. *Hygeia Public Health* 2014; 49(1): 134-141.

138/ Kraszula L, Jasińska A, Eusebio M, Kuna P, Głąbiński A, Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46(1):22-8.i

139/ Kreiner F, Galbo H. Insulin sensitivity and related cytokines, chemokines, and adipokines in polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39(5):402-8.

140/ Krsek M, Silha JV, Jezkova J, Hana V, Marek J, Weiss V, et al. Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology.* 2004; 60:350–357.

141/ Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Kadowaki T. PPAR γ Mediates High-Fat Diet–Induced Adipocyte Hypertrophy and Insulin Resistance. *Molecular Cell* 1999; 4(4): 597–609.

142/ Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Noda T. Disruption of Adiponectin Causes Insulin Resistance and Neointimal Formation. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(29): 25863–25866.

143/ Kurtzke JF, Bui Quoc H. Multiple sclerosis in a migrant population: 2. Half- orientals immigrating in childhood. *Ann Neurol* 1980; 8: 256– 260.

144/ Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.

145/ Kusakabe T, Tanioka H, Ebihara K, Hirata M, Miyamoto L, Miyanaga F, Hige H, Aotani D, Fujisawa T, Masuzaki H, Hosoda K, Nakao K. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia* 2009; 52: 675–683.

146/ Kusminski CM, McTernan PG, Schraw T, Kos K, O'Hare JP, Ahima R, Scherer, PE. Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. *Diabetologia* 2007; 50(3): 634–642.

147/ Kvistad SS, Myhr K-M, Holmøy T, Šaltytė Benth J, Wergeland S, Beiske AG, Torkildsen Ø. Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 2015; 288: 92–97.

148/ Kvistad SS, Myhr K-M, Holmøy T, Šaltytė Benth J, Wergeland S, Beiske AG, Torkildsen Ø. Serum levels of leptin and adiponectin are not associated with disease activity or treatment response in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2018; 323: 73–77.

149/ Lanzillo R, Carbone F, Quarantelli M, Bruzzese D, Carotenuto A, DE Rosa V, Colamatteo A, Micillo T, De Luca Picione C, Sacca F, De Rosa A, Moccia M, Brescia Morra V, Matarese G. Immunometabolic profiling of patients with multiple sclerosis identifies new biomarkers to predict disease activity during treatment with interferon beta-1a. *Clin. Immunol* 2017; 183: 249–253.

150/ Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology* 2007; 17(2): 210–218.

151/ Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, De Seze J, Wiertlevski S, Brochet B. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(2): 195–8.

152/ Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, de Seze J. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009; 66(7): 841–6.

153/ Lee S, Lee H-C, Kwon Y-W, Lee SE, Cho Y, Kim J, Kim H-S. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1 Is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes. *Cell Metabolism* 2014 19(3), 484–497.

154/ Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An Inflammatory Cascade Leading to Hyperresistinemia in Humans. *PLoS Medicine* 2004; 1(2): e45.

155/ Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, Nieminen R, Kankaanranta H, Saarelainen S, Moilanen E. Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma. *J Inflamm* 2011; 8: 12.

156/ Lewandowski KC, Szosland K, Lewinski A. Short-term dexamethasone administration does not alter serum adiponectin or resistin concentrations in overweight and obese subjects despite an increase in insulin resistance. *Clinical Endocrinology*. 2006; 65: 551–552.

157/ Li S, Jin T, Zhang HL, Yu H, Meng F, Concha Quezada H, Zhu J. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Elevated in the Guillain-Barré Syndrome and Downregulated by IVIg Treatments. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 740947.

158/ Libe R, Morpurgo PS, Cappiello V, Maffini A, Bondioni S, Locatelli M, et al. Ghrelin and adiponectin in patients with Cushing's disease before and after successful transsphenoidal surgery. *Clinical Endocrinology.* 2005; 62: 30–36.

159/ Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 1988–1992.

160/ Lindstrom JM, Seybold ML, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054–1059.

161/ Link J. Interferon-gamma, interleukin-4 and transforming growth factor-beta mRNA expression in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994; 158: 1–58.

162/ Loughlin AJ, Woodroffe MN, Cuzner ML. Modulation of interferon-gamma-induced major histocompatibility complex class II and Fc receptor expression on isolated microglia by transforming growth factor-beta1, interleukin-4, noradrenaline and glucocorticoids. *Immunology* 1993; 79: 125–130.

163/ Lowenthal A, Van Sande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electro-phoretically the CSF- γ globulins. *Jurnal of Nerochemistry* 1960; (6)1: 51-56.

164/ Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; 46(4): 907–911.

165/ Luchtman DW, Ellwardt E, Larochelle C, Zipp F. IL-17 and related cytokines involved in the pathology and immunotherapy of multiple sclerosis: Current and future developments. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25: 403–13.

166/ Martino G, Adorini L, Rieckmann P, Hillert J, Kallmann B, Comi G, Filippi M. Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex. *The Lancet Neurology* 2002; 1(8): 499–509.

167/ Matarese G, Carrieri PG, La Cava A, Perna F, Sanna V, De Rosa V, Aufiero D, Fontana S, Zappacosta S. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *PNAS* 2005; 102 (14): 5150 -5155.

168/ Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24(1): 29–33.

169/ Matsuzawa Y,. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proceedings of the Japan Academy*, 2010; Series B, 86(2): 131–141.

170/ Mattioli B, Straface E, Matarrese P, Quaranta MG, Giordani L, Malorni W, Viola M. Leptin as an immunological adjuvant: enhanced migratory and CD8+ T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin . *FASEB J* 2008; 10.1096/fj.07-098095.

171/ Mayo I, Arribas J, Villoslada P, Alvarez DoForno R, Rodriguez-Vilarin S, Montalban X, de Sagarra MR, Castan J. The proteasome is a major autoantigen in multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 2658-2667.

172/ McDevitt HO. Characteristics of Autoimmunity in Type 1 Diabetes and Type 1.5 Overlap with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl. 2): 4–10.

173/ McRae BL, Vanderlugt CL, Dal Canto MC, Miller SD. Functional evidence for epitope spreading in the relapsing pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 1995; 182: 75–85.

174/ Meager A, Wadhwa M, Dilger P, Bird C, Thorpe R, Newsom-Davis J, Willcox N. Anti- cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2003; 132(1): 128-36.

175/ Meier U. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50(9): 1511–1525.

176/ Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978; 1: 57–60.

177/ Merkler D, Horvath E, Bruck W, Zinkernagel RM, de la Torre JC, Pinschewer DD. “Viral déjà vu” elicits organ-specific immune disease independent of reactivity to self. *J Clin Invest* 2006; 116: 254–1263.

178/ Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, Lahat N. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *J. Neuroimmunol.* 1998; 92: 113–121.

- 179/ Miller SD, Karpus WJ. The immunopathogenesis and regulation of T-cell mediated demyelinating diseases. *Immunol Today* 1994; 15: 356–361.
- 180/ Miller A, Lider O, Roberts AB, Sporn MB, Weiner HL. Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both in vitro and in vivo immune responses by the release of transforming growth factor beta after antigen-specific triggering. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 421–425.
- 181/ Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology* 2012; 11(2): 157–169.
- 182/ Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Davey Smith G, Richards JB. Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Medicine* 2016; 13(6): e1002053
- 183/ Morash BA, Willkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Letters* 2002; 526(1-3): 26–30.
- 184/ Moritani M, Yoshimoto K, Wong SF, Tanaka C, Yamaoka T, Sano T, Komagata Y, Miyazaki J, Kikutani H, Itakura M. Abrogation of autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice and protection against effector lymphocytes by transgenic paracrine TGF- β 1. *J Clin Invest* 1998; 102: 499–506.
- 185/ Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol.* 2009; 256(7): 1061-1066.
- 186/ Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 10585–10593.

- 187/ Munger KL, Bentzen J, Laursen B. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: A Long-Term Cohort Study. *Multiple Sclerosis Journal* 2013; 19(10): 1323–1329.
- 188/ Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009; (73)19: 1543–1550.
- 189/ Musabak U, Demirkaya S, Genc G, Ilikci RS, Odabasi Z. Serum adiponectin, TNF-a, IL-12p70, and IL-13 levels in multiple sclerosis and the effect of different therapy regimens. *NeuroImmunoModulation* 2011; 18: 57–66.
- 190/ Naeim F, Keesey JC, Herrmann C Jr, Lindstrom J, Zeller E, Walford RL. Association of HLA-B8, DRw3, and anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Tissue Antigens* 1978; 12: 381.
- 191/ Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995; 267: 1449 –1456.
- 192/ Nakahara J, Tan-Takeuchi K, Seiwa C, Gotoh M, Kaifu T, Ujike T, Inui M, Yagi T, Ogawa M, Aiso S, Takai T, Asou H. Signaling via immunoglobulin Fc receptors induces oligodendrocyte precursor cell differentiation. *Dev Cell* 2003; 4: 841–852.
- 193/ 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. *Journal of Biochemistry* 1996; 120(4): 803–812.
- 194/ Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Adiponectin in Bone. *Calcified Tissue International* 2016; 100(5): 486–499.

- 195/ Nath N, Giri S, Prasad R, Singh AK, Singh I. Potential Targets of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor for Multiple Sclerosis Therapy. *J Immunol* 2004; 172: 1273–1286.
- 196/ Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henroksen N, Melbye M, Hjalgrim H. Type 1 diabetes and multiple sclerosis. A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1001-1004.
- 197/ Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Cur Opin Neurol*. 2018; 31(6): 752-759.
- 198/ Ohta M, Obayashi H, Takahashi K, Kitagawa Y, Nakano K, Hatsuo S, Nishimui H, Itoh N, Ohta K. Radioimmunoprecipitation assay for glutamic acid decarboxylase antibodies evaluated clinically with sera from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chem* 1996; 42 (12): 1975-1978.
- 199/ Oksenberg JR, Sherritt M, Begovich AB, Erlich HA, Bernard CC, Cavalli-Sforza LL, Steinman L. T-cell receptor V alpha and C alpha alleles associated with multiple and myasthenia gravis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989; 86: 988-992.
- 200/ Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS ONE*, 2014; 9(3):e90509.
- 201/ Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E., Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 76(8): 686–92.
- 202/ Oldstone MB. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987; 50: 819–820.

- 203/ Opsahl ML, Kennedy PG. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain* 2005; 128: 516–527.
- 204/ Orange JS, Wolf SF, Biron CA. Effects of IL-12 on the response and susceptibility to experimental viral infections. *J Immunol* 1994; 152: 1253–1264.
- 205/ O’Riordan J. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121(3): 495–503.
- 206/ Ort T, Arjona AA, MacDougall JR, Nelson PJ, Rothenberg ME, Wu F, Eisen A, Halvorsen YD. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinol.* 2005; 146(5): 2200-2209.
- 207/ Palavra F, Almeida L, Ambrósio AF, Reis F. Obesity and brain inflammation: a focus on multiple sclerosis. *Obesity Reviews* 2016; 17(3): 211–224.
- 208/ Pang S, Lee Y. Role of Resistin in Inflammation and Inflammation-Related Diseases. *Cellular & Molecular Immunology* 2006; 3(1): 29-34.
- 209/ Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 300(2): 472–476.
- 210/ Paya CV, Leibson PJ, Patick AK, Rodriguez M. Inhibition of Theiler’s virus-induced demyelination in vivo by tumor necrosis factor alpha. *Int Immunol* 1990; 2: 909–913.

- 211/ Penesova A, Vlcek M, Imrich R, Vernerova L, Marko A, Meskova M, Kollar B. Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Metabolic Brain Disease* 2015; 30(4): 895–901.
- 212/ Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. *Neurology* 2008; 70(20): 1905–1911.
- 213/ Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 1345–1350.
- 214/ Pirskanen R, Tilikainen A, Hokkanen E. Histocompatibility (HLA) antigens associated with myasthenia gravis: a preliminary report. *Annu Clin Res* 1972; 4: 304.
- 215/ Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 2009; 9(2): 91-97.
- 216/ Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, Zalcberg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C, Pietropaolo M, Eisenbarth GS, Bennett ST, Patel DD. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlate with allelic variation at the INS VNTR-IDDMM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Gene* 1997; 15: 293–297.
- 217/ Quintana FJ, Pitashny M, Cohen IR. Experimental autoimmune myasthenia gravis in naive non-obese diabetic (NOD/LtJ) mice: susceptibility associated with natural IgG antibodies to the acetylcholine receptor. *Intern Immunol* 2003; 15 (1): 11-16.

- 218/ Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sorensen O, Rajotte RV, Power RF. TNF- α downregulates type 1 cytokines and prolongs survival of syngeneic islet grafts in non obese diabetic mice. *J Immunol* 1997; 159: 6298–6303.
- 219/ Racke MK, Lovett-Racke AE. Glatiramer Acetate Treatment of Multiple Sclerosis: An Immunological Perspective. *The Journal of Immunology* 2011; 186(4): 1887–1890.
- 220/ Raff H, Bruder ED. Adiponectin and resistin in the neonatal rat: effects of dexamethasone and hypoxia. *Endocrine* 2006; 29(2): 341-4.
- 221/ Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, Ahima RS. Regulation of Resistin Expression and Circulating Levels in Obesity, Diabetes, and Fasting. *Diabetes* 2004; 53(7): 1671–1679.
- 222/ Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144(9): 3765-3773.
- 223/ Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011; 29(2): 207-217.
- 224/ Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015; 74: 5–17.
- 225/ Rieth N, Jollin L, Le Panse B, Lecoq AM, Arlettaz A, De Ceaurriz J, et al. Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men. *European Journal of Applied Physiology*. 2009; 105: 309–313.

226/ Río J, Rovira À, Tintoré M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana Á, Montalban X. Disability progression markers over 6–12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 24(3): 322–330.

227/ Roberts AB, Sporn MB. The transforming growth factors-betas. w A.B. Roberts and M.B. Sporn (wyd.), *Peptide growth factors and their receptors*. Springer-Verlag, New York, N.Y, 1990: 419.

228/ Roszkowska-Gancarz M, Jonas M, Owczarz M, Kurylowicz A, Polosak J, Franek E, et al. Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15: 365–371.

229/ Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res* 2000; 8(9): 673–675.

230/ Sad S, Mosmann TR. Single IL-2-secreting precursor CD4 T cell can develop into either Th1 or Th2 cytokine secretion phenotype. *J Immunol* 1994; 153: 3514–3522.

231/ Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH, Optiz JM, Reynolds JF. Multiple sclerosis. Updated risks for relatives. *American Journal of Medical Genetics* 1988; 29(3): 533–541 .

232/ Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, Ashourian N, Singh B, Sharpe A, Bluestone JA. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4CD25 immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* 2000; 12: 431.

- 233/ Samancı B, Samancı Y, Tüzün E, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Şahin E, Küçükali Cİ, Baykan B. Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2017; 37(6): 525-531.
- 234/ Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira À. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America* 2017; 27(2): 289–300.
- 235/ Scherer MT, Ignatowicz L, Winslow GM, Kappler JW, Marrack P. Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Ann Rev Cell Biol* 1993; 9: 101–128.
- 236/ Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270(45): 26746–26749.
- 237/ Schluesener HJ, Lider O. Transforming growth factors beta 1 and beta 2: cytokines with identical immunosuppressive effects and a potential role in the regulation of autoimmune T cell function. *J. Neuroimmunol* 1989; 24: 249–258.
- 238/ Schmidt S. Candidate autoantigens in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 147.
- 239/ Schmitt J, Peguet-Navarro J. Antagonistic effects of IL-4 and TGF-beta1 on Langerhans cell-related antigen expression by human monocytes. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 845–853.
- 240/ Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma Adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology* 2008; 149: 2270–2282.

241/ Schultze JL, Michalak S, Seamon MJ, Dranoff G, Jung K, Daley J, Delgado JC, Gribben JG, Nadler LM. CD40-activated human B cells: an alternative source of highly efficient antigen presenting cells to generate autologous antigen-specific T cells for adoptive immunotherapy. *J Clin Invest* 1997; 100: 2757–2765.

242/ Selmaj KW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 1988; 23: 339–346.

243/ Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Pol. Przegl. Neurol.* 2005; 1(3): 99-105.

244/ Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating Adiponectin and Resistin Levels in Relation to Metabolic Factors, Inflammatory Markers, and Vascular Reactivity in Diabetic Patients and Subjects at Risk for Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2450–2457.

245/ Signoriello E, Lus G, Polito R, Casertano S, Scudiero O, Coletta M, Daniele A. Adiponectin profile at baseline is correlated to progression and severity of Multiple Sclerosis. *European Journal of Neurology* 2018; 26(2): 348-355.

246/ Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 331–335.

247/ Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 334(4): 1092–1101.

- 248/ Sinha MK, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and noninsulin-dependent diabetes mellitus subjects. *Clin Invest*. 1996; 97(5): 1344-1347.
- 249/ Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2020; 6(1).
- 250/ Slawta JN, Wilcox AR, McCubbin JA, Nalle DJ, Fox SD, Anderson G. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2003; 84(12): 1823–1830
- 251/ Smolders J, Damoiseaux J. Vitamin D as a T-cell Modulator in Multiple Sclerosis. *Vitamins & Hormones* 2011; 401–428.
- 252/ Somer H, Müller K, Kinnunen E. Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis. Epidemiological survey and immunological findings. *J Neurol Sci*. 1989; 89(1): 37-48.
- 253/ Stachowicz M, Janas-Kozik M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Rola leptyny w zaburzeniach odżywiania się – współczesne poglądy. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47(5): 897–907.
- 254/ Stefferl A, Schubart A, Storch M, Amini A, Mather I, Lassmann H, Linington C. Butyrophilin, a milk protein, modulates the encephalitogenic T cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2000; 165: 2859.
- 255/ Steinman L, Miller A, Bernard CC, Oksenberg JR. The epigenetics of multiple sclerosis: clues to etiology and a rationale for immune therapy. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 247–265.

- 256/ Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307–312.
- 257/ Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin re-sistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 18–23.
- 258/ Stout RD, Suttles J. The many roles of CD40 in cell-mediated inflammatory responses. *Immunol. Today* 1996; 17: 487–492.
- 259/ Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Int Med* 1999; 130: 591– 601.
- 260/ Stokov IA, Verbitskii AM, Kvirkvelia NB, Gekht BM. Clinical analysis of familial forms of myasthenia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1986; 86(3): 321-6.
- 261/ Sukumaran S, DuBois DC, Jusko WJ, Almon RR. Glucocorticoid Effects on Adiponectin Expression. *Vitam Horm.* 2012 ; 90: 163–186.
- 262/ Suzumura A, Sawada M, Yamamoto H, Marunouchi T. Transforming growth factor-beta suppresses activation and proliferation of microglia in vitro. *J Immunol* 1993; 151: 2150–2158.
- 263/ Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83(7): 1263–1271.

264/ Terasaki PI, Park MS, Opelz G, Ting A. Multiple sclerosis and high incidence of a B lymphocyte antigen. *Science* 1976; 193: 1245–1247.

265/ Thiruppathi M, Rowin J, Ganesh B, Sheng JR, Prabhakar BS, Meriggioli MN. Impaired regulatory function in circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T cells in patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol.* 2012; 145: 209–23.

266/ Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17(2): 162–173.

267/ Toth C, McDonald D, Oger J, Brownell K. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis are associated with greater risk of diabetes and thyroid disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 124–132.

268/ Toyoshima Y, Gavrilova O, Yakar S, Jou W, Pack S, Asghar Z, Wheeler MB, LeRoith D. Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *Endocrinology* 2005; 146: 4024–4035.

269/ Trembleau S, Penna G, Bosi E, Mortara A, Gately MK, Adorini L. Interleukin 12 administration induces T helper type 1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice. *J Exp Med* 1995; 181: 817–821.

270/ Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 167–175.

271/ Uchida HA, Nakamura Y, Kaihara M, Norii H, Hanayama Y, Sugiyama H, et al. Steroid pulse therapy impaired endothelial function while increasing plasma high molecule adiponectin concentration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transplant* 2006; 21:3475–80.

272/ Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Kondoh R. Antigen-specific T-cell activation in hyperplastic thymus in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2007; 36: 100–3.

273/ Vanderlugt CL, Karandikar NJ, Bluestone JA, Miller SD. The functional significance of epitope spreading and its regulation by costimulatory interactions. *Immunol Rev* 1998; 164: 63–72.

274/ Van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor-ligand pair. *Adv Immunol* 1996; 61: 1–77.

275/ vanNoort JM, van Sechel AC, Bajramovic JJ, el Ouagmiri M, Polman CH, Lassmann H. The small heat-shock protein alpha B-crystallin as candidate autoantigen in multiple sclerosis. *Nature* 1995; 375: 798-801.

276/ Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel R, Mickle DA. Resistin Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine-Endothelial Interaction. *Circulation* 2003; 108(6): 736–740.

277/ Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of Functional Suppression by CD4CD25 Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199(7): 971 – 979.

278/ Vrolix K, Judith Fraussen J, Losen M, Stevens J, Lazaridis K, Molenaar PC, Somers V, Bracho MA, Le Panse R, Stinissen P, Berrih-Aknin S, Maessen JG, Van Garsse L, Buurman WA, Socrates J, Tzartos SJ, De Baets MH, Martinez-Martinez P. Clonal heterogeneity of thymic B cells from early-onset myasthenia gravis patients with antibodies against the acetylcholine receptor. *J Autoimmun.* 2014; 52: 101–12.

279/ Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego. *Polski Przegląd Neurologiczny Open Journal Systems*
https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/53968/42491

280/ Walsh MJ, Murray JM. Dual implication of 2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase as major autoantigen and C3 complement binding protein in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1998; 101: 1923-31.

281/ Wang Y, Lau WB, Gao E, Tao L, Yuan Y, Li R, Ma X-L. Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2010; 298(3): E663–E670.

282/ Wergeland S, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Aksnes L, Mørk SJ, Bø L. Dietary Vitamin D3 Supplements Reduce Demyelination in the Cuprizone Model. *PLoS ONE* 2011; 6(10): e26262.

283/ West T, Wyatt M, High A, Bostrom A, Waubant E. Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology* 2006; 67(5): 809-813.

284/ Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930-1935.

285/ William WN Jr., Ceddia RB, Curi R. Leptin controls the fate of fatty acids in isolated rat white adipocytes. *J. Endocrinol.* 2002; 175: 735–744.

286/ Winer S, Astsaturov I, Cheung R, Schrade KK, Gunaratnam L, Wood DD, Moscarello MA, O'Connor P, McKerlie C, Becker DJ, Dosch HM. T cells of multiple sclerosis patients target a common environmental peptide that causes encephalitis in mice. *J Immunol* 2001; 166: 4751.

287/ Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2005; 85(2): 177–189.

288/ Xie X-F, Huang X-H, Shen A-Z, Li J, Sun Y-H. Association between circulating leptin levels and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal* 2018; 94(1111): 278–283.

289/ Yahr MD, Goldensohn SS, Kabat EA. Further studies on the gamma globulin content of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases. *Annals of the New York Academy of Science* 1954; 58(5): 613–624.

290/ Yamauchi T, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Froguel P, Nagai R, Kadowaki T. Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, 2003; 3: 243-254.

291/ Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002; 8(11), 1288–1295.

292/ Yi JS, Guidon A, Sparks S, Osborne R, Juel VC, Massey JM, Sanders DB, Weinhold KJ, Guphill JT. Characterization of CD4 and CD8 T cell responses in MuSK myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014; 52: 130–8.

293/ Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique* 2018; 174(6): 358–363.

294/ Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.

295/ Żurawska M, Drzewoski J. Rola adiponektyny cukrzycy i chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Med. Metabol.* 2004; 7(2): 43–48.

X. Załączniki

Załącznik 1. Badanie neurologiczne

GCS :

Kontakt logiczny:

Objawy oponowe :

Sztywność karku :

Objaw Kerniga :

Inne :

Czaszka:

Nerwy czaszkowe:

n. I:

n. II:

n. III, IV, VI:

n. V:

n. VII:

n. VIII:

n. IX i X:

n. XI:

n. XII:

Kończyny górne:

Mięśnie:

Ułożenie:

Napięcie mięśni:

Siła mięśni:

Ruchy kończyn w stawach:

Odruchy :

-z mięśnia trójgłowego

-z mięśnia dwugłowego

-z kości promieniowej

Czucie powierzchowne i głębokie:

Objawy korzeniowe i rozciągowe:

Zborność:

Próba palec-nos :

Kończyny dolne:

Mięśnie:

Ułożenie:

Napięcie mięśni:

Siła mięśni:

Ruchy kończyn w stawach:

Odruchy :

-kolanowy

-skokowy

-podeszwowy

Objawy patologiczne:

-Babińskiego:

-Rossolimo:

-Oppenheima:

Czucie powierzchowne i głębokie:

Objawy korzeniowe i rozciągowe:

Zborność:

Próba pięta-kolano:

Tułów :

Czucie powierzchowne:

Odruchy brzuszne:

-górne:

-środkowe:

-dolne:

Zaburzenia zwieraczy:

Objawy pozapiramidowe :

Próba Romberga:

Chód:

Załącznik 2. Skala Kurtzke’go

Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzke’go, opublikowana w wersji polskiej przez A. Walczak, M. Arkuszewski, M. Adamczyk-Sowa – Polski Przegląd Neurologiczny Open Journal Systems –https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/53968/42491

UKŁADY FUNKCJONALNE (UF)	
Funkcje układu piramidowego	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia bez nieprawności
2	Minimalna nieprawność
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza
4	Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia
5	Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza
6	Tetraplegia
V	Brak danych
Funkcje mózdzku	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia, bez nieprawności
2	Łagodna ataksja
3	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4	Znaczna ataksja wszystkich kończyn
5	Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
V	Brak danych
X	Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w UF układu piramidowego)
Funkcje pnia mózgu	

0	Norma
1	Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności
2	Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność
3	Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
4	Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
5	Niezdolność do połykania lub mówienia
V	Brak danych
Funkcje układu czucia	
0	Norma
1	Osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn
2	Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn
3	Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach
4	Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach
5	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy
6	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy
V	Brak danych

Funkcje jelit i pęcherza moczowego	
0	Norma
1	Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu
2	Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu
3	Częste nietrzymanie moczu
4	Konieczność stałego cewnikowania
5	Utrata funkcji pęcherza moczowego
6	Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego
V	Brak danych
Funkcje wzrokowe (widzenie)	
0	Norma
1	Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67)
2	Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34)
3	Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21)
4	Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
5	W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
6	Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
V	Brak danych
X	Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–6), kiedy obecne jest odskroniowe zblednięcie tarczy n. II

Funkcje umysłowe	
0	Norma
1	Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS)
2	Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
3	Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
4	Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
5	Otępienie lub ciężka niesprawność umysłowa
V	Brak danych
Inne funkcje	
0	Brak innych deficytów
1	Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM (wpisać)
V	Brak danych
ROZSZERZONA SKALA STANU NIESPRAWNOŚCI (EDSS)	
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1.0	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
1.5	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
2.0	Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
2.5	Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu

	w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku.
5.0	Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień). Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
5.5	Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje niemożność wykonania wszystkich czynności codziennych. Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
6.0	Chory wymaga okresowej lub stałej jednostronnej asysty (pomoc ortopedyczna: jedna kula lub laska), aby przejść około 100 m bez odpoczynku lub z odpoczynkiem (przystawaniem). Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
6.5	Chory wymaga stałej obustronnej asysty (pomoc ortopedyczna: dwie kule lub laski), aby przejść około 20 m bez odpoczynku. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
7.0	Chory niezdolny do przejścia więcej niż około 5 m, nawet z pomocą; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; zdolny do samodzielnego korzystania z wózka — samodzielnie napędza wózek i samodzielnie schodzi i wchodzi na wózek; pozostaje poza łóżkiem lub na wózku około 12 godzin na dobę. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF; bardzo rzadko tylko stopień 5 w UF układu piramidowego
7.5	Chory niezdolny do wykonania nawet kilku kroków; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; może wymagać pomocy przy przechodzeniu do i z wózka inwalidzkiego; napędza wózek samodzielnie, ale nie jest w stanie funkcjonować przez cały dzień, korzystając jedynie ze standardowego wózka inwalidzkiego, może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF
8.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub bywa przewożony w wózku inwalidzkim; może pozostawać sam poza łóżkiem przez większą część dnia; zachowana zdolność wykonywania większości zadań samoobsługi; sprawnie posługuje się kończynami górnymi. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia; potrafi wykonywać pewne czynności kończyną górną/kończynami górnymi; zachowuje

	niektóre funkcje samoopieki. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
9.0	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; może się komunikować (mówić) i przyjmować pożywienie (jeść). Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, przeważnie stopień 4 plus
9.5	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; nie jest w stanie skutecznie komunikować się ani jeść/połykać. Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, prawie we wszystkich stopień 4 plus
10	Śmierć z powodu SM

Załącznik 3. Zgoda komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 484/10

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997, Nr 28, poz. 152); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2005, Nr 57, poz. 500); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 ze zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2008r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 201, poz. 1247), kierując się Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: 17 czerwca 2010 r.

rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:

dr n. med. Sławomir Michalak

w sprawie prowadzenia badań w

Zakładzie Neurochemii i Neuropatologii UM w Poznaniu

Główny badacz: lek. med. Łukasz Jernas

**Członkowie zespołu
badawczego:**

dr med. Elżbieta Tokarz

dr med. Halina Wyglądalska-Jernas

Temat

**badan: "Krażące adipokiny a insulinooporność u chorych ze
stwardnieniem rozsianym".**

Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań

Przewodniczący Komisji

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Przybylski

SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ

17.06.2010r.
 z dnia

Lp	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Zygmunt Przybylski	medycyna sądowa	Katedra Medycyny Sądowej UM ul. Święcickiego 6, Poznań
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, Poznań
3.	prof. dr hab. Roman Szulc	anestezjologia i reanimacja, otolaryngologia	I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM, ul. Długa 1/2, Poznań
4.	prof. dr hab. Janusz Szymaś	anatomia patologiczna	Katedra Patomorfologii Klinicznej UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
5.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
6.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
7.	prof. UM dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
8.	dr hab. n. med. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań
9.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Łąkowa 1/2, Poznań
10.	prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dojazd 34, Poznań
11.	prof. dr hab. Janusz Paluszak	fizjologia kliniczna	Katedra i Zakład Fizjologii UM, ul. Święcickiego 6
12.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, Poznań
13.	dr hab. Jerzy W. Ochmański	prawnik	Wydział Prawa UAM, ul. Św. Marcin 90, Poznań
14.	dr farm. Olimpia Klimaszewska	farmaceuta	Apteka „Kalifarm”
15.	Barbara Lipiak	pielęgniarka	ZOZ Grunwald

LISTA OBECNOŚCI

KOMISJI BIOETYCZNEJ
PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

Posiedzenie Komisji dnia: 17 CZERWCA 2010 r.

Przewodniczący: prof. zw. dr hab. ZYGMUNT PRZYBYLSKI

Zastępca
Przewodniczącego: prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI

Członkowie: prof. dr hab. ROMAN SZULC

prof. dr hab. JANUSZ SZYMAŚ

prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI

prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI

prof. UM dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI

dr hab. n. med. ROBERT SPACZYŃSKI

dr med. PIOTR TOMCZAK

prof. dr hab. PAWEŁ CHĘCIŃSKI

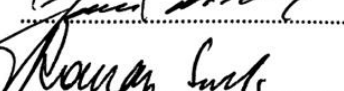
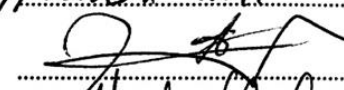
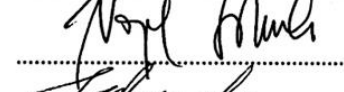
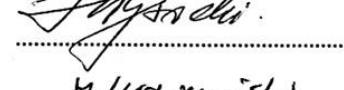
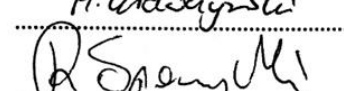
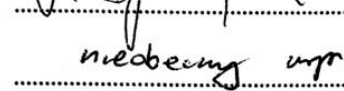
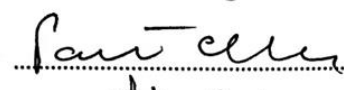
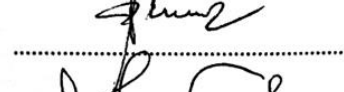
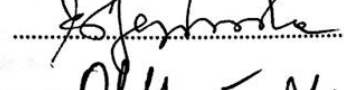
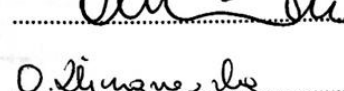
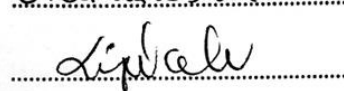
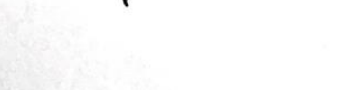
prof. dr hab. JANUSZ PALUSZAK

ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA

dr hab. JERZY W. OCHMAŃSKI

dr farm. OLIMPIA KLIMASZEWSKA

BARBARA LIPIAK


.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

XI. Spis rycin

Rycina 1. Zjawisko „deja vu” związane z infekcją wirusową (na podstawie [Merkler i wsp., 2006] w modyfikacji własnej – rycina opublikowana [Jernas i Michalak, 2007]).

Rycina 4.2.1. Wpływ podania metyloprednizolonu (MP) na stężenie leptyny.

Rycina 4.2.2. Wpływ podania metyloprednizolonu (MP) na stężenie rezystyny.

Rycina 4.2.3. Wpływ podania metyloprednizolonu (MP) na stężenie adiponektyny.

Rycina 4.4.1. Dynamika wpływu INFB na stężenia adipokin u chorych na SR.

Rycina 4.5.1. Dynamika wpływu leczenia GA na stężenia adipokin u chorych na SR.

XII. Spis tabel

Tabel 4.1. Charakterystyka demograficzna badanych grup.

Tabela 4.2. Charakterystyka metaboliczna badanych grup.

Tabela 4.3. Charakterystyka kliniczna, klinimetryczna i wykładniki wewnątrzoponowej produkcji immunoglobulin u chorych na SR.

Tabela 4.1.1. Stężenie leptyny w surowicy u chorych na SR, miastenię i u osób zdrowych.

Tabela 4.1.2. Stężenie rezystyny w surowicy u chorych na SR, miastenię i u osób zdrowych.

Tabela 4.1.3. Stężenie adiponektyny w surowicy u chorych na SR, miastenię i u osób zdrowych.

Tabela 4.3.1. Stężenie leptyny w surowicy u chorych na SR leczonych INFB i GA, chorych na MG i u osób zdrowych.

Tabela 4.3.2. Stężenie rezystyny w surowicy u chorych na SR leczonych INFB i GA, chorych na MG i u osób zdrowych.

Tabela 4.3.3. Stężenie adiponektyny w surowicy u chorych na SR leczonych INFB i GA, chorych na MG i u osób zdrowych.

Tabela 4.4.1. Stężenie leptyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia INFB, 1 miesiącu i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Tabela 4.4.2. Stężenie rezystyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia INFB, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Tabela 4.4.3. Stężenie adiponektyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia INFB, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Tabela 4.5.1. Stężenie leptyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia GA, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Tabela 4.5.2. Stężenie rezystyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia GA, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Tabela 4.5.3. Stężenie adiponektyny u chorych na SR przed rozpoczęciem leczenia GA, 1 miesiąc i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Tabela 4.7.1. Korelacje między stężeniem adipokin a oceną w skali EDSS u chorych na SR leczonych INFB.

Tabela 4.7.2. Korelacje między stężeniem adipokin a oceną w skali EDSS u chorych na SR leczonych GA.

Tabela 4.8.1. Korelacje między stężeniem adipokin a obecnością prążków oligoklonalnych u chorych na SR leczonych INFB i GA.

Tabela 4.9.1. Korelacje między stężeniem adipokin a liczbą zmian demielinizacyjnych u chorych na SR leczonych INFB.

Tabela 4.9.2. Korelacje między stężeniem adipokin a liczbą zmian demielinizacyjnych u chorych na SR leczonych GA.

Tabela 4.12.1. Stężenie adipokin u pacjentów chorujących na SM i MG z i bez współistniejącej cukrzycy.

Tabela 4.13.1. Stężenia adipokin w zależności od płci u chorych na SR i MG.

Tabela 4.14.1. Charakterystyka metaboliczna i stężenia adipokin w dwóch przypadkach chorych ze współistniejącym SR i MG.