

Ocena osoczowego stężenia wisfatyny u chorych z zespołem metabolicznym i samoistnym nadciśnieniem tętniczym

The assessment of plasma visfatin concentration in patients with metabolic syndrome and essential hypertension

Summary

Background Visfatin is recently discovered adipocytokine preferentially secreted by visceral adipose tissue. The aims of the study were: estimation of plasma visfatin levels in patients with metabolic syndrome and essential hypertension, assessment of correlations between visfatin and blood pressure values, selected anthropometric and biochemical parameters.

Material and methods Sixty eight patients were qualified for the study and divided into: group 1 — with metabolic syndrome and hypertension (n = 31), group 2 — with essential hypertension (n = 22), group 3 — control group (n = 15). In all subjects we measured: anthropometric measurements, blood pressure values, fat tissue mass, lipid and glycemic profile. Oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin-resistance ratio were estimated. Fasting and postprandial visfatin was measured using ELISA method.

Results Mean plasma fasting visfatin in 3 groups was respectively: group 1 — 1.58 ± 1.88 ng/ml, group 2 — 0.82 ± 0.87 ng/ml, group 3 — 1.69 ± 1.58 ng/ml. Mean postprandial plasma visfatin levels in studied groups was respectively: group 1 — 1.36 ± 1.35 ng/ml, group 2 — 0.63 ± 0.44 ng/ml, group 3 — 0.70 ± 0.32 ng/ml. Significant differences were found in group 1 *v.* 2 and 3. Fasting plasma visfatin correlated with waist circumference and mean diastolic blood pressure value. No significant linear correlation were found between fasting plasma visfatin and

insulin-resistance ratio (IRI/G), fat tissue mass, body mass index, triglycerides, HDL cholesterol and OB. No linear relationship was found between plasma visfatin and glucose level. **Conclusions** Visfatin may have impact on modulation of hypertension values.

There is no relationship between serum visfatin level, insulin-resistance ratio and fat tissue mass despite positive correlation with waist circumference therefore visfatin can not be indicated as a link between obesity and insulin-resistance or as a predictive factor for diabetes type 2 development.

key words: visfatin, metabolic syndrome, hypertension, visceral fat tissue

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 4, pages 258–265.

Wstęp

Rosnące zainteresowanie problemem zespołu metabolicznego wynika nie tylko z jego znacznego rozpowszechnienia, ale także z potwierdzonego znaczenia w prognozowaniu globalnego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego oraz udowodnionego zwiększonego ryzyka zgonów. Wyniki metaanalizy badania *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) wykazały zwiększoną śmiertelność zarówno całkowitą, jak i z przyczyn sercowych w populacji 11 000 Europejczyków z zespołem metabolicznym bez współistniejącej cukrzycy w porównaniu z osobami zdrowymi [1]. Istotne znaczenie determinujące ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych oraz pojawienia się wspomnianych powikłań

Adres do korespondencji: lek. Joanna Foremska-Iciek
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego UM
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań
tel.: (061) 854-93-77, 501-772-343, faks: (061) 847-85-29
e-mail: asiaform@poczta.onet.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

sercowo-naczyniowych ma dystrybucja tkanki tłuszczowej w organizmie. Na podstawie licznych doniesień wiadomo, że wartość predykcyjną w wypadku omawianych zaburzeń ma otyłość brzuszna. Stanowi ona podstawowe kryterium diagnostyczne zespołu metabolicznego, będącego swoistym zestawieniem innych niebezpiecznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak: zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz nadciśnienie tętnicze. W jego patogenezie, obok zjawiska insulinooporności, dyslipidemii, procesu zapalnego i miażdżycy, uwzględnia się funkcje endokrynne tkanki tłuszczowej, wyrażające się produkcją i sekrecją wielu zróżnicowanych bioaktywnych molekuł, zwanych adipocytokinami. Wśród nich szczególnym zainteresowaniem cieszy się nowo odkryta wisfatyna.

Wisfatyna jest białkiem kodowanym przez geny znajdujące się na chromosomie 7, zlokalizowane między 7q21.1 i 7q31.33 [2]. Pierwotnie została zidentyfikowana jako PBEF (*pre-B-cell colony enhancing factor*), czyli czynnik wzrostu stymulujący różnicowanie się kolonii komórek pre-B, syntetyzowany przez komórki szpiku, wątroby, mięśni szkieletowych i pełniący złożone funkcje immunologiczne [3]. Swą nazwę zawdzięcza autorom japońskim, którzy w 2005 roku opublikowali pracę dotyczącą nowo odkrytej adipocytokiny o genotypie odpowiadającym wspomnianemu wcześniej PBEF, wydzielanej jednak głównie przez trzewną tkankę tłuszczową [4].

Na poziomie komórkowym wisfatyna aktywuje receptor insulinowy w miejscu innym niż insulina, co prowadzi do aktywacji łańcucha wewnątrzkomórkowych molekuł przekaźnikowych, czyli fosforylacji substratów receptorowych (IRS-1, 2, *insulin receptor substrate 1, 2*), wiązania się kinazy-3-fosfatydyloinozytolu z IRS-1, 2, fosforylacji kinaz białkowych B (AKT, *protein kinase B*) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) [4].

Biologiczna rola wisfatyny nie jest wciąż w pełni znana. Wiadomo, że poza adipocytami proteina ta jest wydzielana również przez zaktywowane limfocyty, monocyty i neutrofile [2, 3]. Istnieją doniesienia o właściwościach insulinomimetycznych i hipoglikemizujących omawianego białka, stymulacji adipogenezy poprzez pobudzanie różnicowania się preadipocytów do dojrzałych komórek tłuszczowych, indukcji ekspresji genów dla PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), syntazy kwasów tłuszczowych, adiponektyny i acylotransferazy diacyloglicerolu [4, 5]. Wisfatyna wpływa również na metabolizm triglicerydów, zwiększając ich akumulację oraz przyspieszając syntezę z glukozy, a tak-

że pełni złożone funkcje immunologiczne, stymulując ekspresję IL-6 i IL-8 w komórkach owodniowych, wydłużając okres przeżycia neutrofilów w posocznicy [2, 6]. Rekombinowana postać tego białka aktywuje ludzkie leukocyty i indukuje produkcję cytokin, których przykładem są uwalniane ze zaktywowanych monocytów IL-1 β , TNF- α oraz wspomniana wcześniej IL-6. Stwierdzono istotnie wyższe stężenie osoczowe oraz ekspresję mRNA (*messengerRNA*) wisfatyny u osób chorujących na przewlekłe zapalne choroby jelit oraz na reumatoidalne zapalenie stawów [7, 8]. Doniesienia te wzbogacają doświadczenia Curanta i wsp. [9] sugerujące rolę wisfatyny jako markera prozapalnego, produkowanego nie tylko przez neutrofile (PBEF), lecz także przez swoiste dla białej tkanki tłuszczowej makrofagi, pełniące dodatkową funkcję metaboliczną polegającą na stymulacji AKT w ludzkich hepatocytach. Wyniki badań doświadczalnych przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi są jednak kontrowersyjne — w kwestii zależności między osoczowym stężeniem wisfatyny i ekspresją jej genu w adipocytach a masą tkanki tłuszczowej, wskaźnikiem insulinooporności, wartościami BMI (*body mass index*) i obwodu talii, stężeniem glukozy w surowicy krwi oraz wartościami ciśnienia tętniczego. W niektórych badaniach przeprowadzonych u ludzi stwierdzono pozytywną korelację stężenia wisfatyny z ekspresją jej mRNA w trzewnej tkance tłuszczowej z wartością BMI oraz procentową zawartością tłuszczu w organizmie. Znacząco wyższe stężenia omawianej proteiny występowały u chorych z cukrzycą typu 2.

Celami pracy były:

1. Ocena stężenia wisfatyny u chorych z zespołem metabolicznym oraz z nadciśnieniem tętniczym samoistnym;
2. Ocena zależności pomiędzy osoczowym stężeniem wisfatyny a insulinoopornością oraz wybranymi parametrami antropometrycznymi.

Materiał i metody

Do badania włączono 68 pacjentów, których podzielono na 3 grupy. Do pierwszej grupy włączono 31 osób (13 kobiet i 18 mężczyzn, średnia wieku 50,5 roku) spełniających kryteria zespołu metabolicznego. Posługiwano się obowiązującą definicją Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) z 2005 roku, zakładającą jako niezbędną obecność otyłości brzusznej (dla Europejczyków obwód talii ≥ 94 cm dla mężczyzn i ≥ 80 cm dla kobiet) oraz współistnienie co najmniej 2 z 4 poniższych kryteriów:

— triglicerydy (TG, *triglyceride*) ≥ 150 mg/dl lub leczenie dyslipidemii;

— cholesterol frakcji HDL (HDL-cholesterol) < 40 mg/dl (mężczyźni), < 50 mg/dl (kobiety) lub leczenie dyslipidemii;

— ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego;

— glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2 [10].

Drugą grupę stanowiło 22 chorych (10 kobiet i 12 mężczyzn, średni wiek 45,2 roku) z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym samoistnym, bez otyłości (BMI $23,6 \pm 2,0$).

Trzecia grupa to 15 zdrowych pacjentów, porównywalnych pod względem wieku z badanymi grupami (11 kobiet i 4 mężczyzn, średni wiek 48,1 roku).

Kryteriami wyłączenia były: wtórna postać nadciśnienia tętniczego lub otyłość, niewydolność serca, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, cukrzyca, choroba nowotworowa, klinicznie jawny ostry lub przewlekły proces zapalny bez względu na lokalizację.

We wszystkich grupach przeprowadzono pełne badanie podmiotowe, przedmiotowe, w tym pomiary antropometryczne: wzrostu, masy ciała, obwodu talii, obliczono BMI. Pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono zgodnie z zaleceniami VII raportu *Joint National Committee* (JNC VII) [11]. Oprócz rutynowych badań biochemicznych wykonano również doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) oraz oceniono zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie metodą bioimpedancji z wykorzystaniem aparatu Biodstat 1500.

Chorzy włączeni do badania dotychczas nie stosowali długotrwałej terapii hipotensyjnej oraz nie byli leczeni długotrwanie statynami lub ww. terapię zostały odstawione — w przypadku leków hipotensyjnych na co najmniej 3 dni, w przypadku statyn — na co najmniej 7 dni.

We wszystkich grupach:

— oznaczono stężenie insuliny ($\mu\text{g}/\text{ml}$) w surowicy na czczo i w 120. min po obciążeniu 75 g glukozy metodą radioimmunometryczną, za pomocą zestawu firmy Biosource Europe S.A.;

— oznaczono stężenie wisfatyny (ng/ml) w osoczu na czczo i w 120. min po obciążeniu 75 g glukozy metodą immunoenzymatyczną, za pomocą zestawu firmy Alpco Diagnostics;

— wyliczono insulinooporność wyrażoną jako wskaźnik IRI/G (stężenie insuliny na czczo wyrażonej w $\mu\text{g}/\text{ml}$ do stężenia glukozy na czczo wyrażonej w mg/dl);

Do obliczeń wykorzystano pakiety: STATISTICA 7.0 i SPSS 12.0. Jako miary zmienności stosowano 95-procentowe przedziały ufności (95% CI [*confidence interval*]). Wszystkie wykazane różnice przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

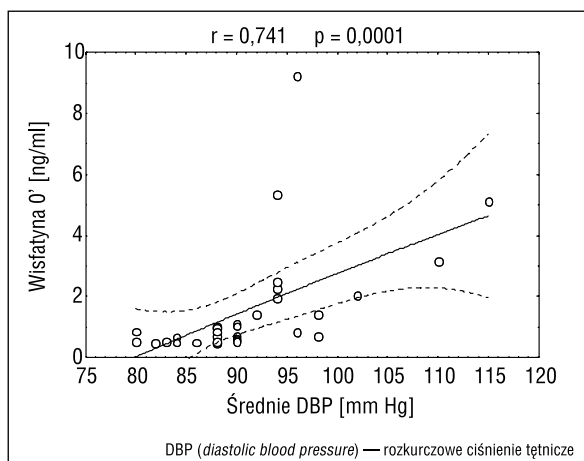
Średnie stężenie wisfatyny na czczo (wisfatyna 0') w trzech grupach wyniosło odpowiednio: w grupie chorych z zespołem metabolicznym — $1,58 \pm 1,88$ ng/ml; w grupie z nadciśnieniem tętniczym samoistnym — $0,82 \pm 0,87$ ng/ml; w grupie kontrolnej — $1,69 \pm 1,58$ ng/ml. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupą 1 v. 2 i 3 ($p = 0,01$). Stężenie wisfatyny na czczo nie różniło się pomiędzy płciami w grupie 1, czyli z zespołem metabolicznym, i grupie 3, czyli kontrolnej, i wyniosło odpowiednio: grupa 1 — $1,76 \pm 2,34$ ng/ml (kobiety), $1,45 \pm 1,53$ ng/ml (mężczyźni, $p = 0,10$); grupa 3 — $1,88 \pm 1,77$ ng/ml (kobiety), $1,14 \pm 0,79$ ng/ml (mężczyźni, $p = 0,21$). Różnice występowały w grupie 2, czyli u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym: $0,52 \pm 0,16$ ng/ml (kobiety), $1,80 \pm 1,12$ ng/ml (mężczyźni; $p < 0,0001$).

Stężenie wisfatyny na czczo było istotnie zależne od obwodu talii ($r = 0,218$; $p = 0,037$) oraz średniej wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*); $r = 0,311$, $p = 0,005$. Zależności między wisfatyną 0' a średnią wartością DBP u chorych z zespołem metabolicznym oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy osoczym stężeniem wisfatyny na czczo a wskaźnikiem insulinooporności (IRI/G), masą tkanki tłuszczowej, BMI, TG, HDL-cholesterol, wartością skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) i OB (wszystkie $p > 0,05$).

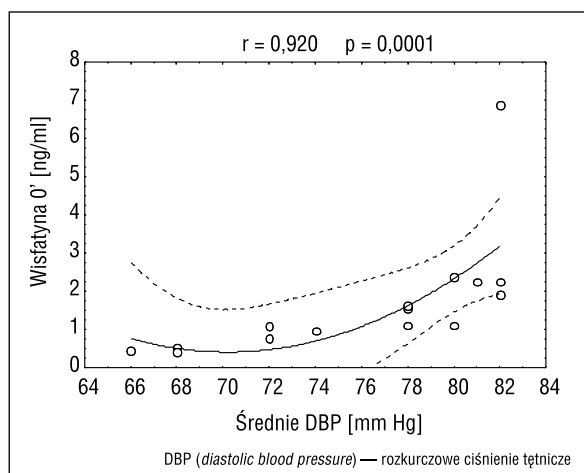
Średnie poposiłkowe stężenie wisfatyny w poszczególnych grupach wyniosło odpowiednio: w grupie 1, czyli z zespołem metabolicznym i nadciśnieniem tętniczym — $1,36 \pm 1,35$ ng/ml; w grupie 2, czyli z nadciśnieniem tętniczym samoistnym — $0,63 \pm 0,44$ ng/ml; w grupie 3, czyli kontrolnej: $0,70 \pm 0,32$ ng/ml. W grupie 1 stężenie to było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z pozostałymi grupami ($p < 0,05$).

Poposiłkowe stężenie osocze wisfatyny (wisfatyna 120') również nie różniło się między płciami w badanych grupach. U chorych z zespołem metabolicznym wyniosło: $1,31 \pm 1,35$ ng/ml (kobiety), $1,34 \pm 1,21$ ng/ml (mężczyźni; $p = 0,34$);



Rycina 1. Zależność między osoczowym stężeniem wisfatyny na czczo a średnią wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym

Figure 1. Correlation between fasting plasma visfatin levels and mean diastolic arterial blood pressure in patients with metabolic syndrome



Rycina 2. Zależność między osoczowym stężeniem wisfatyny na czczo a średnią wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego w grupie kontrolnej

Figure 2. Correlation between fasting plasma visfatin levels and mean diastolic arterial blood pressure in control group

u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym: $0,61 \pm 0,45$ ng/ml (kobiety), $0,63 \pm 0,44$ ng/ml (mężczyźni; $p = 0,96$); w grupie kontrolnej: $0,73 \pm 0,33$ ng/ml (kobiety), $0,61 \pm 0,26$ ng/ml (mężczyźni; $p = 0,75$).

W żadnej z grup nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniami wisfatyny a stężeniami insuliny i glukozy, zarówno w pomiarach na czczo, jak i w teście OGTT (wszystkie $p > 0,05$).

Charakterystykę badanych grup oraz uzyskane wyniki przedstawiono w tabelach I i II.

Dyskusja

Chorzy z zespołem metabolicznym stanowią aktualnie wielomilionową populację charakteryzującą się czterokrotnie wyższą śmiertelnością całkowitą i pięciokrotnie wyższą śmiertelnością sercowo-naczyniową [12]. Konsekwencje zdrowotne i społeczne związane ze stale rosnącą liczbą osób z nadmierną masą ciała znajdują odzwierciedlenie w raportach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [13]. Przyniesione statystyki tłumaczą rosnące zainteresowanie tym tematem wielu grup badawczych dociekających patogenetycznych powiązań nadmiaru tkanki tłuszczowej z chorobami znanymi częściej towarzyszącymi otyłości, w szczególności z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Znaczną uwagę skupia się na endokrynych właściwościach tkanki tłuszczowej oraz na roli wydzielanych przez nią produktów [14]. Wisfatyna, mająca jednocześnie właściwości cytokiny, hormonu oraz enzymu wywierającego wpływ na metabolizm komórek, cieszy się szczególnym zainteresowaniem.

W badaniu autorów niniejszej pracy stwierdzono istotnie wyższe stężenia wisfatyny w grupie chorych z zespołem metabolicznym w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym samoistnym oraz z grupą kontrolną. Różnice te dotyczyły zarówno osoczowych stężeń na czczo, jak i w 120. min od doustnego obciążenia 75 g glukozy. Wykazano dodatnią korelację między stężeniem wisfatyny u chorych a obwodem talii. Jednak podobnych zależności nie stwierdzono w stosunku do wartości BMI i zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie ocenianej metodą bioimpedancji.

Pierwsze doniesienia dotyczące wyższych stężeń wisfatyny związanych z nadmierną masą ciała pochodziły z badań eksperymentalnych. Fukuhara [4], oceniając zależność między stężeniem wisfatyny w osoczu krwi a wykładnikami otyłości, dowiódł, że silnie koreluje ono z ilością trzewnej tkanki tłuszczowej ocenianej przy użyciu tomografii komputerowej. U myszy stanowiących eksperymentalny model otyłości, insulinooporności i cukrzycy typu 2 stężenia osoczowe wisfatyny oraz ekspresja jej mRNA w trzewnej tkance tłuszczowej wzrastały wraz z przyrostem masy ciała. Podobne zależności obserwowano podczas karmienia myszy dietą wysokotłuszczową. W przeciwieństwie do stężeń insuliny w surowicy krwi nie obserwowano zmian w osoczowych stężeniach wisfatyny po posiłku. Szybka dożylna podaż rekombinowanej postaci wisfatyny w modelu zwierzęcym skutkowała obniżeniem stężenia glukozy w surowicy krwi zależnym od zastosowanej dawki, natomiast nie wpływała na stężenia

Tabela I. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem parametrów antropometrycznych oraz średnich wartości ciśnienia tętniczego**Table I.** Mean blood pressure values and anthropometric characteristic of study groups

	Grupa z zespołem metabolicznym i z nadciśnieniem tętniczym	Grupa z nadciśnieniem tętniczym samoistnym	Grupa kontrolna	p
n	31	22	15	
Wiek (lata)	50,5 ± 9,4*	45,2 ± 14,5*	48,1 ± 10,5*	0,27
BMI [kg/m ²]	34,9 ± 7,0	23,6 ± 2,0	22,3 ± 2,7	0,0001
Obwód talii [cm]	110,1 ± 15,1	80,9 ± 8,3	77,3 ± 6,8	0,0001
Śr. SBP [mm Hg]	164,7 ± 10,9	158,1 ± 13,2	130,4 ± 10,7	0,0001
Śr. DBP [mm Hg]	91,3 ± 7,8	89,3 ± 6,7	76,1 ± 5,6	0,0001
Tkanka tłuszczowa (%)	37,0 ± 10,5	23,2 ± 5,4	23,74 ± 3,4	0,0001

*W tabeli podano średnią wartość oraz odchylenie standardowe badanej cechy
p — miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju; liczbowe wyrażenie istotności statystycznej

Tabela II. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem parametrów biochemicznych**Table II.** Biochemical characteristic of study groups

	Grupa z zespołem metabolicznym i z nadciśnieniem tętniczym	Grupa z nadciśnieniem tętniczym samoistnym	Grupa kontrolna	p
Tchol [mmol/l]	5,54 ± 1,07*	5,04 ± 0,83*	4,80 ± 1,02*	0,04
HDL-chol [mmol/l]	1,21 ± 0,28	1,44 ± 0,26	1,40 ± 0,34	0,01
LDL-chol [mmol/l]	3,36 ± 0,79	3,10 ± 0,79	2,92 ± 0,88	0,22
TG (mmol/l)	2,30 ± 1,62	0,99 ± 0,33	1,04 ± 0,63	0,0001
Glukoza na czczo (mg/dl)	99,70 ± 11,2	87,27 ± 7,02	88,14 ± 6,09	0,0001
Insulina 0' (μj./ml)	14,45 ± 10,02	13,02 ± 4,50	14,83 ± 3,24	0,71
Insulina 120' (μj./ml)	89,54 ± 80,84	47,82 ± 27,37	51,73 ± 28,39	0,03
Wisfatyna 0' (ng/ml)	1,58 ± 1,88	0,82 ± 0,87	1,69 ± 1,58	0,01
Wisfatyna 120' (ng/ml)	1,36 ± 1,35	0,63 ± 0,44	0,70 ± 0,32	0,015

*W tabeli podano średnią wartość oraz odchylenie standardowe badanej cechy
p — miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju; liczbowe wyrażenie istotności statystycznej

insuliny [4]. U ludzi zależność między redukcją masy ciała a stężeniem osoczym wiskatyny stwierdzili Haider z wsp., oceniając wpływ utraty masy ciała po przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego zmniejszenia żołądka. U otyłych chorych, poddanych wspomnianej operacji, odnotowano istotną redukcję wcześniej podwyższonych stężeń osoczych wiskatyny [15]. Dowiedzionej przez Fukuharę i wsp. korelacji stężenia osoczego wiskatyny z zawartością tkanki tłuszczowej nie potwierdziły badania Klötting i wsp. W cytowanej pracy dodatkowo nie udało się wykazać istotnej różnicy między ekspresją genu wiskatyny w adipocytach populacji szczurów otyłych oraz bez otyłości. Ponadto nie wykazano obecności polimorfizmu samego genu wiskatyny w tych populacjach [16]. Nieco odmienne wyniki uży-

skali również Berndt i wsp. oceniający osocze stężenie wiskatyny oraz ekspresję jej mRNA w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej w populacji otyłych i szczupłych chorych. We wspomnianej pracy stężenia osocze badanej adipocytokiny korelowały pozytywnie z ekspresją jej mRNA w trzewnej tkance tłuszczowej, z BMI oraz masą tkanki tłuszczowej w organizmie, natomiast nie z ekspresją jej mRNA w podskórnej tkance tłuszczowej lub wskaźnikiem talia–biodro (WHR, *waist to hip ratio*). W subpopulacji 73 osób, których masę tłuszczową oceniono przy użyciu tomografii komputerowej, nie znaleziono zależności między stężeniem osoczym wiskatyny a masą tkanki tłuszczowej. Nie stwierdzono również znaczącej korelacji między stężeniem osoczym badanego białka a parametrami insulinowrażliwości [17].

W populacji chorych otyłych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 Chen i wsp. obserwowali znacząco wyższe stężenia wisfatyny w porównaniu z osobami zdrowymi. Stwierdzili istotną dodatnią korelację między stężeniem tej adipocytokiny a wartością WHR. Nie zaobserwowali natomiast podobnych zależności w przypadku BMI oraz innych parametrów metabolicznych i antropometryczny [18]. Zdaniem autorów, wyższe stężenie wisfatyny w osoczu chorych z cukrzycą typu 2 może wynikać z defektów mechanizmów sygnałowych tej adipocytokiny w tkankach docelowych, zaburzeń jej syntezy lub nieprawidłowej odpowiedzi na istniejącą hiperglikemię, insulinooporność i hiperinsulinemię, obserwowanych w przebiegu cukrzycy typu 2. Bottcher i wsp., badając genetyczną zmienność genu wisfatyny u ludzi, wykluczyli jej istotny wpływ na ekspresję tej adipocytokiny w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej oraz zasugerowali, że nie odgrywa ona znaczącej roli w rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2 [19].

W badaniu autorów niniejszej pracy poddano również analizie zależność pomiędzy stężeniem osoczym wisfatyny a IRI/G oraz wpływ indukowanej OGTT hiperglikemii na poziom badanej adipocytokiny. Podobnie jak w pracy Lopez-Bermejo i wsp. [20], nie stwierdzono zależności między stężeniem wisfatyny a insulinoopornością. W przeciwieństwie do doniesień Haidera i wsp. [21] nie uzyskano istotnych korelacji między stężeniem badanego białka a wielkością glikemii, mimo istotnego wzrostu stężenia zarówno glukozy, jak i insuliny w surowicy krwi. W przytoczonej publikacji postulowano, że wydzielanie wisfatyny zależy nie tylko od wielkości podaży, ale także od czasu ekspozycji na glukozę — zaobserwowano, że wzrost stężenia wisfatyny był tym istotniejszy, im wyższe było stężenie glukozy i im dłużej trwała hiperglikemia. Wspomnianą zależność między glikemią i stężeniem wisfatyny potwierdzono jednak w obrębie populacji z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Odmienne wyniki uzyskali Marcinkowska i wsp., którzy zaobserwowali istotne różnice między znacznym wzrostem stężenia insuliny a brakiem zmian stężenia wisfatyny w czasie [22]. Doniesienie to, podobnie jak niniejsza praca, nie potwierdza wcześniejszych sugestii dotyczących wpływu wisfatyny na bezpośrednie, czyli poposiłkowe, stężenia glukozy u ludzi.

Biorąc pod uwagę uzyskaną w niniejszej pracy pozytywną korelację stężenia osoczowego wisfatyny z wielkością obwodu talii, możliwy wydaje się jej związek z brzuszną tkanką tłuszczową. W związku z dowiedzionym hamującym wpływem insuliny na ekspresję mRNA wisfatyny w adipocytach, możliwy jest udział tej adipocytokiny w gromadzeniu tłuszczu

jako materiału zapasowego [23]. Wobec obserwowanej w adipocytach zwiększonej ekspresji receptora insulinowego, transportera GLUT-4 (*glucose transport protein, isozyne 4*) oraz nasilonej syntezy triglicerydów prawdopodobna wydaje się autokryna funkcja wisfatyny w metabolizmie komórki trzewnej tkanki tłuszczowej [23, 24].

Dotychczas ukazały się pojedyncze doniesienia badające potencjalny udział wisfatyny w procesie rozwoju nadciśnienia tętniczego. W analizowanej przez Dogru i wsp. populacji 33 młodych chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, nie stwierdzono żadnego związku między osoczym stężeniem wisfatyny a wartością ciśnienia tętniczego oraz insulinoopornością [25]. W niniejszej pracy uzyskano istotną dodatnią korelację między osoczymi stężeniami wisfatyny a wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego we wszystkich badanych grupach. Przypuszcza się, że możliwy jest udział wisfatyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego. W związku z małą liczebnością badanych grup oraz ich stosunkowo dużą zmiennością wynik ten wymaga dalszych, dokładniejszych analiz.

Wnioski

1. Wykazana zależność między stężeniem wisfatyny a średnią wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego może sugerować udział tej adipokiny w modulowaniu wartości ciśnienia tętniczego. Konieczne są dalsze, bardziej szczegółowe badania większych i bardziej ujednoczonych populacji chorych.

2. Brak zależności między stężeniem osoczym wisfatyny a wskaźnikiem insulinooporności i masą tkanki tłuszczowej, mimo pozytywnej korelacji z obwodem talii, nie pozwala uznać wisfatyny za ogniwo łączące otyłość ze zjawiskiem insulinooporności lub za czynnik prognostyczny rozwoju cukrzycy typu 2.

3. Brak korelacji między stężeniami wisfatyny i insuliny oraz brak różnic w stężeniach wisfatyny po obciążeniu glukozą nie potwierdzają wcześniejszych doniesień o wzajemnych zależnościach między tymi substancjami.

Streszczenie

Wstęp Wisfatyna, niedawno odkryta adipocytokina, jest wydzielana głównie przez trzewną tkankę tłuszczową. Celem pracy była ocena stężenia wisfatyny u chorych z zespołem metabolicznym i samoistnym

naciśnieniem tętniczym oraz ocena zależności między stężeniem tej adipocytokiny a wartościami ciśnienia tętniczego, wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

Materiał i metody Do badania zakwalifikowano 68 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: grupa 1 — z zespołem metabolicznym ($n = 31$), grupa 2 — z nadciśnieniem tętniczym samoistnym ($n = 22$), grupa 3 — kontrolna ($n = 15$). U wszystkich badanych dokonano pomiarów antropometrycznych, pomiarów ciśnienia tętniczego i masy tkanki tłuszczowej, oznaczono parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz wykonano test doustnego obciążenia glukozą (OGTT). Oznaczono stężenie wisfatyny w osoczu na czczo i w 120. minucie OGTT metodą immunoenzymatyczną.

Wyniki Średnie stężenie wisfatyny na czczo wyniosło odpowiednio: w grupie 1 — $1,58 \pm 1,88$ ng/ml; grupie 2 — $0,82 \pm 0,87$ ng/ml; grupie 3 — $1,69 \pm 1,58$ ng/ml. W 120. minucie OGTT stężenia wisfatyny wynosiły odpowiednio: w grupie 1 — $1,36 \pm 1,35$ ng/ml, grupie 2 — $0,63 \pm 0,44$ ng/ml, grupie 3 — $0,70 \pm 0,32$ ng/ml. Istotne statystycznie różnice wykazano między grupą 1 *v.* 2 i 3. Stwierdzono istotną zależność między stężeniem wisfatyny na czczo a wielkością obwodu talii i średnią wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono podobnych relacji między stężeniem wisfatyny a wskaźnikiem insulinooporności, zawartością tkanki tłuszczowej, wskaźnikiem masy ciała, stężeniem triglicerydu i cholesterolu frakcji HDL oraz OB. Nie stwierdzono istotnych zależności między stężeniami wisfatyny a wartościami glikemii.

Wnioski Wykazana zależność pomiędzy stężeniem wisfatyny a wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego może sugerować udział tej adipocytokiny w modulowaniu wartości ciśnienia tętniczego.

Brakuje zależności pomiędzy stężeniem wisfatyny a insulinoopornością i masą tkanki tłuszczowej, mimo pozytywnej korelacji z obwodem talii, nie pozwala uznać tej adipocytokiny za ogniwo łączące otyłość z insulinoopornością lub za czynnik prognostyczny rozwoju cukrzycy typu 2.

słowa kluczowe: wisfatyna, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, trzewna tkanka tłuszczowa
Naciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 4, strony 258–265.

Piśmiennictwo

1. Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab.* 2000; 26 (4): 282–286.

2. Jia SH., Li Y., Parodo J. i wsp. Pre-B colony enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1318–1327.

3. Samal B., Sun Y., Stearns G., Xie Ch, Suggs S., McNiece I. Cloning and characterization of cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell Biol.* 1994; 14 (2): 1431–1437.

4. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. i wsp. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307 (5708): 426–230.

5. Szadkowska A. Adipokiny. Urban M. (red.). *Miażdżyca u dzieci i młodzieży.* Cornetis, Wrocław 2007.

6. Ognjanovic S., Bryant-Greenwood G.D. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187 (4): 1051–1058.

7. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. i wsp. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178 (3): 1748–1758.

8. Otero M., Lago R., Gomez R. i wsp. Changes in fat-derived hormones plasma concentrations: adiponectin, leptin, resistin and visfatin in rheumatoid arthritis subjects. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1198–1201.

9. Curant C.A., Wegner V., Sengenès C. i wsp. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49 (4): 744–747.

10. International Diabetes Federation: Worldwide definition of metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.

11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560–2572.

12. Isomaa B., Almgren P., Toumi T. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 4: 683–689.

13. *The World Health Report 2002 — Reducing Risks, Promoting Healthy Life,* Genewa 2002.

14. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Cardoso Alonso-Vale M.I., Bessa Lima F. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr.* 2007; 83 (5): S192–203.

15. Haider D.G., Schindler K., Schaller G., Prager G., Wolzt M., Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (4): 1578–1581.

16. Klötting N., Klötting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 332 (4): 1070–1072.

17. Berndt J., Klötting N., Kralisch S. i wsp. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54 (10): 2911–2916.

18. Chen M.P., Chung F.M., Chang D.M. i wsp. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (1): 295–299.

19. Bottcher Y., Teupser D., Enigk B. i wsp. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat depot specific mRNA expression in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (7): 2725–2731.

20. Lopez-Bermejo A., Chci-Julia B., Fernandez-Balsells M. i wsp. Serum visfatin increases with progressive β -cell deterioration. *Diabetes* 2006; 55: 2871–2875.
21. Haider D.G., Achaller G., Kapiotis S., Maier C., Luger A., Woltz M. The release of adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49: 1909–1914.
22. Marcinkowska M., Lewandowski K.C., Lewiński A. i wsp. Stężenia wisfatyny u ludzi nie ulegają zmianie w doustnym teście tolerancji glukozy oraz po podaniu deksametazonu pomimo zwiększenia insulinooporności. *Endokrynologia Polska* 2007; 58 (3): 188–194.
23. MacLaren R., Cui W., Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 preadipocytes and adipocytes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9: 490–497.
24. Skoczyła A., Świt M. Znaczenie wisfatyny w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z otyłością trzewną. *Czynniki Ryzyka* 2008; 2 (56): 3–9.
25. Dogru T., Sonmez A., Tasci I. i wsp. Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21 (2): 173–175.