

Paweł Bogdański, Katarzyna Musialik, Monika Szulińska, Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena stężenia rezystyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym

Evaluation of serum resistin level in hypertensive patients with metabolic syndrome

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 4, s. 116-121

STRESZCZENIE

WSTĘP. Wyniki najnowszych badań eksperymentalnych wskazują na potencjalne znaczenie rezystyny w złożonej patogenezie insulinooporności.

Celem pracy była ocena stężenia rezystyny w surowicy u otyłych hipertoniców z zespołem metabolicznym oraz poszukiwanie zależności między rezystyną a insulinowrażliwością i wartościami ciśnienia tętniczego.

MATERIAŁ I METODY. Badaniu poddano 60 otyłych z nadciśnieniem, u których rozpoznano zespół metaboliczny. Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych szczupłych ochotników. Insulinooporność obliczono jako iloraz stężenia insuliny na czczo do stężenia glukozy na czczo (wskaźnik IRI/G). Stężenia rezystyny zmierzono metodą immunoenzymatyczną przy użyciu odczynników firmy DRG. **WYNIKI.** 1. Stężenia rezystyny u otyłych hipertoniców z zespołem metabolicznym były znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). 2. W badanej grupie stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego ($r = 0,32$; $p < 0,05$). 3. U otyłych kobiet

z nadciśnieniem tętniczym obserwowano dodatnią korelację pomiędzy rezystyną a wskaźnikiem IRI/G ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

WNIOSKI. 1. Zespół metaboliczny charakteryzuje zwiększone stężenie rezystyny w surowicy. 2. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem rezystyny a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego u otyłych hipertoniców z zespołem metabolicznym może wskazywać na udział rezystyny w rozwoju nadciśnienia związanego z otyłością. 3. Rezystyna powinna być rozpatrywana w złożonej patogenezie insulinooporności u otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym.

Słowa kluczowe: rezystyna, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny

ABSTRACT

INTRODUCTION. Resistin is an adipokine investigated as a possible etiologic link between excessive adiposity and insulin resistance. The aim of the study was evaluation of resistin concentration in obese hypertensive patients with metabolic syndrome and assessment of its relation to insulin sensitivity and blood pressure.

MATERIAL AND METHODS. 60 obese hypertensives patients with metabolic syndrome were studied. 15 healthy, lean volunteers were used as a control group. Insulin resistance was calculated as a fasting insulin/glucose ratio (IRI/G). Concentrations of resistin were assessed with use of immunoenzymatic method (DRG Diagnostic).

RESULTS. 1. Plasma resistin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome significantly exceeded those observed in the control group ($p < 0.05$). 2. In the studied group positive correla-

Adres do korespondencji: dr med. Paweł Bogdański
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (0 61) 854 93 77, 854 93 66; faks: (0 61) 847 85 29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 7.12.2006 Przyjęto do druku: 2.01.2007

tion between resistin levels and systolic blood pressure was found ($r = 0.32$; $p < 0.05$). 3. In obese hypertensive women plasma resistin levels were positively related to insulin/glucose ratio ($r = 0.46$; $p < 0.05$).

CONCLUSIONS. 1. Metabolic syndrome is characterised by increased concentration of serum resistin. 2. Positive correlation between resistin levels and systolic blood pressure in obese hy-

pertensive patients with metabolic syndrome could indicate resistin role in obesity related hypertension. 3. Increased resistin concentration should be considered as a potential mechanism in complex pathogenesis of insulin resistance in obese hypertensive women with metabolic syndrome.

Key words: resistin, insulin resistance, arterial hypertension, metabolic syndrome

Wstęp

Obecnie otyłość przyjęła skalę epidemii. Istnieje wiele niekorzystnych konsekwencji klinicznych nadmiernej masy ciała, co w istotny sposób zwiększa chorobowość i śmiertelność w tej grupie osób [1]. Bardzo często współistnieje kilka powikłań otyłości, w znaczący sposób podnosząc globalne zagrożenie wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, jak to ma miejsce u osób z zespołem metabolicznym [2]. W zrozumieniu patogenetycznych powiązań pomiędzy nadmierną masą ciała a chorobami zależnymi od otyłości ogromny wpływ miały nowe odkrycia dotyczące tkanki tłuszczowej. Do niedawna adipocyt traktowano jedynie jako bierną tkankę służącą magazynowaniu nadmiaru energii w postaci tłuszczu. Wprowadzenie nowoczesnych technik rekombinacji DNA dało początek kierunkom badawczym zmierzającym do określenia roli, jaką pełnią komórki tkanki tłuszczowej w złożonym układzie wzajemnych sprzężeń regulujących masę ciała i ilość tłuszczowych magazynów energetycznych. Obecnie istnieją niepodważalne dowody świadczące, iż adipocyty są czynnym endokrynnym organem. Komórki tłuszczowe są miejscem produkcji kilku hormonów, czynników wzrostu i cytokin [3]. Wszystkie związki produkowane przez tkankę tłuszczową w fizjologicznych stężeniach pełnią swoją określoną fizjologiczną rolę. Przyrost masy ciała z towarzyszącym wzrostem masy tkanki tłuszczowej prowadzi do nadprodukcji wielu substancji tam syntetyzowanych. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje, że wiele z nich w patologicznie wysokich stężeniach uczestniczy może w patogenecie szeregu niekorzystnych procesów, których późne następstwa w postaci cukrzycy, nadciśnienia, zaburzeń krzepliwości, nasilonej miażdżycy i innych są obserwowane u osób z otyłością.

Rezystyna, bogate w cysteinę białko o masie cząsteczkowej 12,5 kDa i strukturze podobnej do cytokin, jest jednym z ostatnio zidentyfikowanych produktów tkanki tłuszczowej. Gen kodujący rezystynę składa się z 4 eksonów i znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 19 [4, 5]. McTernan i wsp. [6] wykazali, że ekspresja mRNA w tkance tłuszczowej brzusznej jest o 418% wyższa w porów-

naniu z tkanką tłuszczową uda. Autorzy sugerują, że wzrost ekspresji mRNA w brzusznej tkance tłuszczowej wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i otyłości. Zwiększone stężenia tego polipeptydu stwierdzono w genetycznych i indukowanych dietą modelach otyłości u zwierząt. Potencjalna rola rezystyny w złożonej patogenecie insulinooporności i jej klinicznych konsekwencji u osób z otyłością rozpatrywana jest przez coraz większą liczbę autorów [4, 7].

Celem pracy była ocena stężenia rezystyny w surowicy u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym i z zespołem metabolicznym oraz poszukiwanie jej zależności z insulinoopornością oraz wartościami ciśnienia tętniczego.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu.

Badaną grupę stanowiło 60 chorych z otyłością brzuszną i nadciśnieniem tętniczym (30 kobiet i 30 mężczyzn, średnia wieku — $37,1 \pm 10,2$ roku) oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem pozwalającym, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez grupę konsultacyjną *International Diabetes Federation* (IDF), rozpoznać zespół metaboliczny [2]. U wszystkich chorych stwierdzono otyłość brzuszną, czyli obwód pasa u mężczyzn wynosił powyżej 94 cm, a u kobiet — powyżej 80 cm, nadciśnienie tętnicze oraz przynajmniej 1 dodatkowy niżej wymieniony element:

- hipertriglicerydemia (≥ 150 mg/dl);
- niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl [$1,04$ mmol/l] u mężczyzn i < 50 mg/dl [$1,29$ mmol/l] u kobiet);
- zwiększone stężenie glukozy na czczo (≥ 100 mg/dl [$5,6$ mmol/l]).

Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych ochotników porównywalnych co do płci i wieku z badanymi grupami (7 kobiet i 8 mężczyzn, średni wiek — $34,2 \pm 8,3$ lat). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1 i 2.

Tabela 1. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem parametrów antropometrycznych oraz wartości ciśnień

	Zespół metaboliczny z NT	Kontrola
n	60	15
Wiek (lata)	37,1 ± 10,2	34,2 ± 8,3
Kobiety/mężczyźni	30/30	7/8
BMI [kg/m ²]	35,2 ± 5,1*	22,2 ± 2,6
Obwód talii (cm)	108,5 ± 7,2*	79,2 ± 9,8
Średnie SBP	160,6 ± 7,0*	114,0 ± 7,4
Średnie DBP	92,6 ± 8,4*	73,5 ± 6,7

*p < 0,05 vs. grupa kontrolna; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie krwi; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie krwi

Tabela 2. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem parametrów gospodarki lipidowej i stężenia glukozy na czczo

	Zespół metaboliczny z NT	Kontrola
TCH [mmol/l]	5,9 ± 0,5	4,3 ± 0,6*
LDL [mmol/l]	3,6 ± 0,4	2,2 ± 0,7*
HDL ^s [mmol/l]	1,12	1,48
lnHDL	0,10 ± 0,31	0,39 ± 0,25*
TG ^s [mmol/l]	1,9	0,8
lnTG	0,51 ± 0,41	-0,32 ± 0,21*
Glukoza [mg/dl]	102,3 ± 5,2	87,6 ± 6,7*

*p < 0,05 vs. grupa badana; TCH — cholesterol całkowity; LDL — cholesterol frakcji LDL; lnHDL — logarytm cholesterolu frakcji HDL; TG — triglicerydy; ^spo przeliczeniu do skali oryginalnej

W obu grupach przeprowadzono pełne badanie przedmiotowe, w tym pomiary antropometryczne: wzrost, masę ciała, obwód talii oraz obliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono zgodnie z zaleceniami VII raportu *Joint National Committee* (JNC VII) [8]. Oprócz rutynowych badań biochemicznych w badanej grupie przeprowadzono doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*). U 6 osób rozpoznano nieprawidłową tolerancję glukozy, natomiast u 7 — nieprawidłową glikemię na czczo. Kryteria wykluczenia stanowiły: wtórna postać nadciśnienia i/lub otyłości, cechy niewydolności serca, zaburzona funkcja nerek (stężenie kreatyniny w osoczu > 115 μmol/l), nieprawidłowa funkcja wątroby (wartości transaminaz 2,5-krotnie przekraczające zakresy norm), choroba niedokrwienna serca potwierdzona typowym wywiadem dławicowym lub badaniami dodatkowymi, choroba nowotworowa, klinicznie jawny ostry lub przewlekły pro-

ces zapalny bez względu na lokalizację, jak również infekcja w miesiącu poprzedzającym badanie. Do badania nie włączano także palaczy. **Do badania włączono chorych niestosujących dotychczas żadnej przewlekłej terapii farmakologicznej. U chorych leczonych farmakologicznie 7 dni przed pobraniem krwi odstawiono wszystkie leki. Aby jeszcze bardziej zminimalizować ewentualny wpływ stosowanej terapii na badane parametry, starano się, aby w analizowanych grupach wyjściowo stosowana terapia farmakologiczna była jak najbardziej porównywalna.**

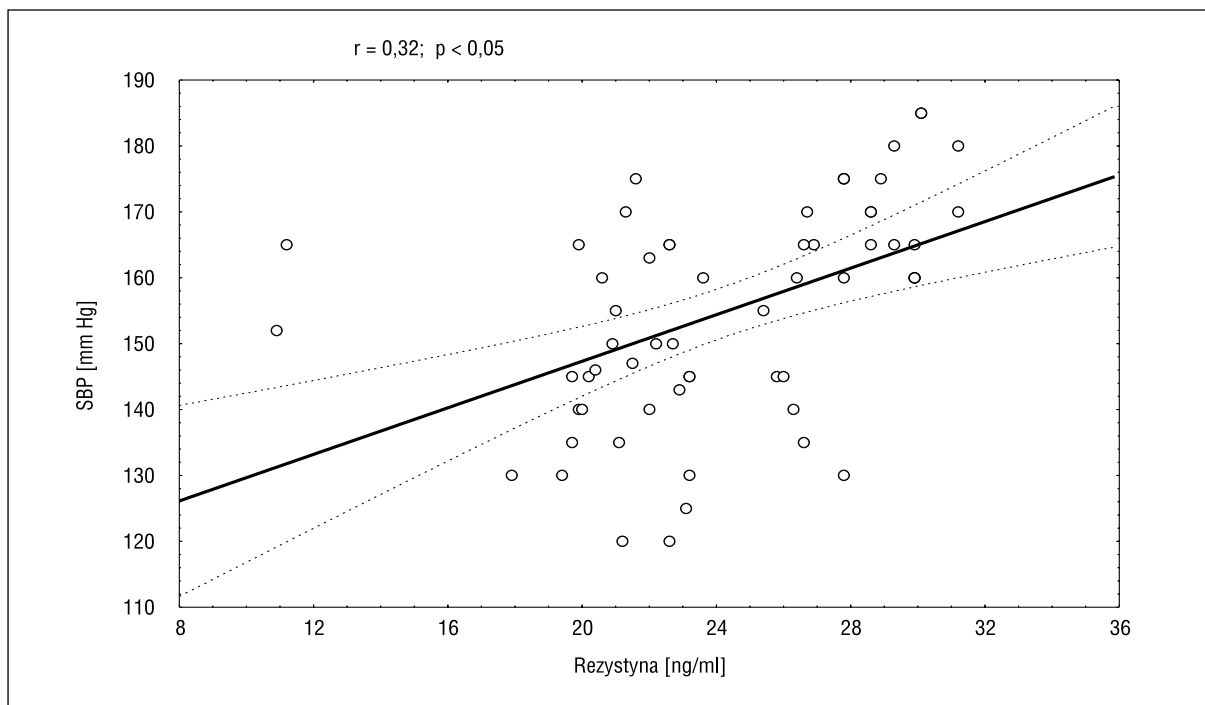
W obu grupach oznaczono:

- stężenie insuliny w surowicy na czczo (metoda radioimmunometryczna, Biosource Europe S.A);
- stężenie rezystyny w surowicy na czczo (metoda immunoenzymatyczna, przy użyciu odczynników firmy DRG *Diagnostic*);
- insulinooporność oznaczono jako wskaźnik IRI/G (stężenie insuliny na czczo wyrażonej w μU/ml do stężenia glukozy na czczo wyrażonej w mg/dl).

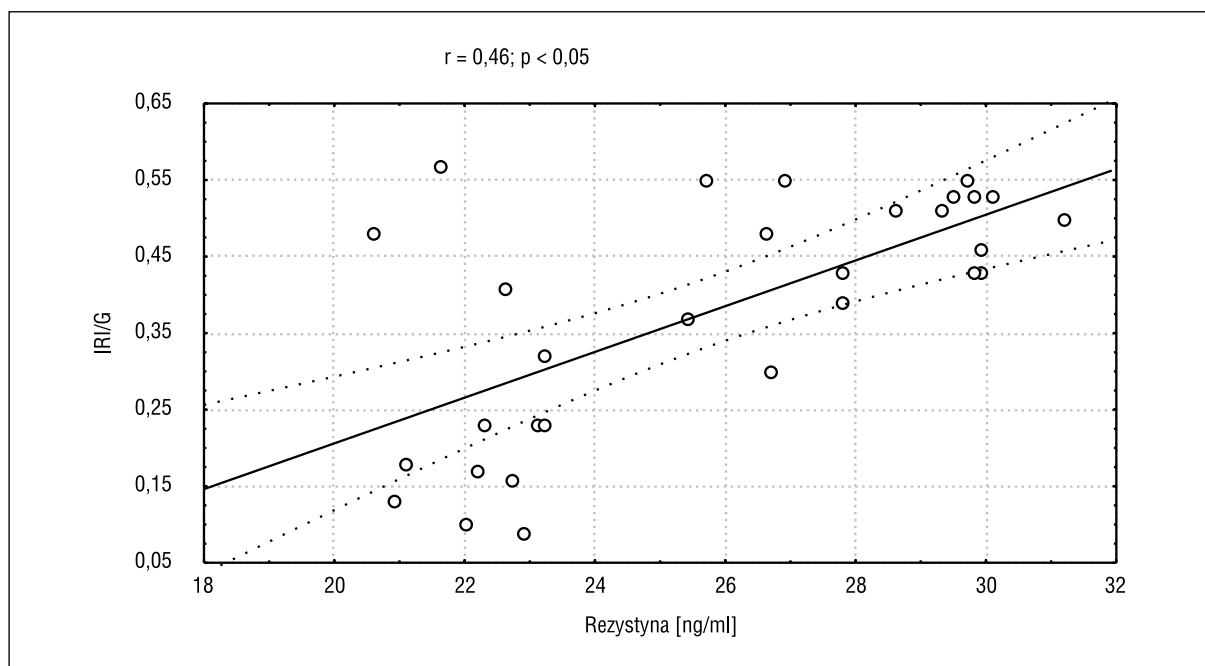
Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą programu *Statistica for Windows* firmy *Stat-Soft Inc*. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro i Wilka. W przypadku zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, stosowano transformację przez logarytmowanie w celu uzyskania rozkładów niewykazujących znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Wartości zmiennych pomiędzy grupami porównano testem *t*-Studenta. Do określenia zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności *p* niższym niż 0,05.

Wyniki

1. Stężenia rezystyny u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym z zespołem metabolicznym były znacznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (*p* < 0,05) i wynosiły odpowiednio: 25,8 ± 3,3 ng/ml i 6,97 ± 0,6 ng/ml. Analizując stężenie badanego parametru w zależności od płci, nie stwierdzono istotnych różnic. W podgrupie osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (łącznie chorzy z nieprawidłową glikemią na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy) obserwowano jedynie nieistotną statystycznie tendencję do wyższych stężeń rezystyny w surowicy.
2. W badanej grupie stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniami rezystyny a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego (*r* = 0,32; *p* < 0,05). Zależność przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami rezystyny a skurczowymi wartościami ciśnienia tętniczego (SBP) w grupie osób z zespołem metabolicznym ($r = 0,32$; $p < 0,05$)



Rycina 2. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami rezystyny a wskaźnikiem insulinooporności (IRI/G) w grupie otyłych kobiet z zespołem metabolicznym ($r = 0,46$; $p < 0,05$)

3. U otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym ($n = 30$) obserwowano dodatnią korelację pomiędzy rezystyną a wskaźnikiem IRI/G ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Zależność przedstawiono na rycinie 2. Zależność

była nieistotna w podgrupie otyłych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym oraz w przypadku, gdy analizowano całą badaną grupę.

Dyskusja

Coraz bardziej zauważalne konsekwencje społeczne i medyczne związane z wzrastającą liczbą osób z nadmierną masą ciała znajdują odzwierciedlenie w kolejnych raportach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [9]. W listopadzie 2006 roku stosowne oświadczenie w tym zakresie przedstawiła również Komisja Europejska, dla której walka z otyłością i nadwagą stanowić będzie jeden z priorytetów przyszłorocznych działań.

Nie słabną również wysiłki wielu grup badawczych oceniających patogenetyczne powiązania nadmiaru tkanki tłuszczowej z chorobami zależnymi od otyłości. Szczególnie intensywnie w tym zakresie analizowane jest miejsce produktów adipocytów [3]. Wzrasta liczba dowodów wskazujących na potencjalny udział rezystyny w rozwoju insulinooporności oraz nadciśnienia związanego z otyłością [6, 10, 11].

W przedstawionym badaniu stwierdzono istotnie wyższe stężenia rezystyny w grupie osób z otyłością brzusznią i nadciśnieniem tętniczym oraz co najmniej jednym dodatkowym elementem, czyli podwyższonym stężeniem triglicerydów, obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL czy podwyższoną wartością glikemii na czczo.

Pierwsze dowody wskazujące na wyższe stężenia rezystyny w surowicy w przypadku nadmiernej masy ciała pochodziły z badań eksperymentalnych. Qian i wsp. [12] mierzyli stężenie rezystyny w surowicy i tkance tłuszczowej myszy ob/ob w porównaniu ze szczupłymi odpowiednikami. Wykazano znacząco wyższe stężenia rezystyny u myszy otyłych w porównaniu ze szczupłymi zarówno w surowicy, jak i w tkance tłuszczowej. Podobne zależności stwierdzono w badaniach u ludzi. Degawa-Yamauchi i wsp. [13] porównywali stężenia rezystyny u osób szczupłych i pacjentów z otyłością. Poziomy rezystyny w grupie osób otyłych były znamienne wyższe w porównaniu z osobami szczupłymi. Wykazali oni ponadto istnienie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a wskaźnikiem masy ciała w grupie osób otyłych.

Coraz więcej doniesień dotyczy związku rezystyny z insulinoopornością. Way i wsp. [14] dowiedli, że u myszy ob/ob stężenia rezystyny korelują istotnie ze stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinowrażliwości oraz stopniem otyłości. W innym badaniu u myszy, u których przy użyciu diety wyindukowano otyłość, podanie przeciwciał przeciw rezystynie skutkowało obniżeniem stężenia glukozy oraz poprawą działania insuliny [15]. Wykazano także, że leki poprawiające insulinowrażliwość na drodze aktywacji

receptora jądrowego PPAR γ (tiazolidinediony) hamują ekspresję rezystyny w tkance tłuszczowej u myszy [14].

W badaniach u ludzi wyniki są znacznie bardziej kontrowersyjne. W pracy Degawa-Yamauchi i wsp. [13] w przeprowadzonej analizie regresji wielokrotnej stwierdzono, że BMI jest niezależnym predyktorem rozwoju insulinooporności ($p = 0,0002$), w przeciwieństwie do rezystyny ($p = 0,11$). Stężenie rezystyny oceniano także w grupie Indian Pima. U 113 osób tego plemienia z otyłością i cukrzycą typu 2 przeprowadzono test doustnego obciążenia glukozą, oznaczono stężenie rezystyny, insuliny i wskaźnika insulinooporności. Wykazano jedynie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a względną zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie — $r = 0,37$, $p = 0,0001$ oraz pomiędzy stężeniem rezystyny a stężeniem glukozy w 2. godzinie OGTT ($r = 0,19$; $p = 0,04$). Nie uzyskano natomiast istotnych korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności, co mogłoby świadczyć o braku związku tej adipocytokiny z opornością tkanek na insulinę [16].

Hasegawa i wsp. [17] badali stężenie rezystyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Przebadano łącznie 212 osób i otrzymano następujące wyniki: stężenie rezystyny u osób z cukrzycą typu 2 było znacząco wyższe w porównaniu z grupą bez cukrzyki ($21,8 \pm 2,3$ vs. $14,9 \pm 1,5$ ng/ml u mężczyzn, $p = 0,037$; u kobiet $30,3 \pm 6,2$ vs. $14,8 \pm 1,8$ ng/ml, $p = 0,0055$). Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy w stężeniu rezystyny u kobiet i u mężczyzn. W grupie kobiet z cukrzycą ujawniono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a HbA $_{1c}$ (hemoglobina glikowana), TG (triglicerydy), insuliną, insulinoopornością oznaczoną metodą HOMA i BMI (*body mass index*). Nie znaleziono jednak istotnej korelacji pomiędzy rezystyną a wyżej wymienionymi markerami w grupie mężczyzn z cukrzycą. Autorzy niniejszej pracy wykazali istnienie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a wskaźnikiem insulinooporności (IRI/G) w grupie otyłych kobiet z zespołem metabolicznym. Podobnie jak w pracy Hasegawy i wsp. [17], zależność ta traciła istotność statystyczną w podgrupie mężczyzn.

Niewiele prac wskazuje na potencjalny udział rezystyny w procesie rozwoju nadciśnienia zależnego od otyłości. W badaniu Tan i wsp. [18] w grupie 1102 diabetyków wykazano, że polimorfizm genu dla rezystyny (3'UTR + 62G > A) jest niezależnie związany z wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Stwier-

dzona przez autorów pracy dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami rezystyny w surowicy a skurczowymi wartościami ciśnienia tętniczego stanowi kolejny powód do dalszych poszukiwań w celu określenia rzeczywistej roli rezystyny w złożonej patogenezie nadciśnienia związanego z otyłością.

Aby ocenić znaczenie rezystyny w patogenezie rozwoju zaburzeń obserwowanych u osób z otyłością, w tym insulinooporności, niezbędne są dalsze badania, nie tylko w hodowlach komórkowych i eksperymentalnych modelach zwierzęcych, ale przede wszystkim u ludzi.

Identyfikacja dróg oddziaływania rezystyny w rozwoju insulinooporności może stanowić początkowy etap procesu poszukiwania nowych strategii postępowania terapeutycznego, zmierzających do poprawy

wrażliwości tkanek na insulinę. Obecna wiedza na ten temat wymaga dalszych badań.

Wnioski

1. Zespół metaboliczny charakteryzuje się zwiększonym stężeniem rezystyny w surowicy.
2. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem rezystyny a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym i z zespołem metabolicznym może wskazywać na udział rezystyny w rozwoju nadciśnienia związanego z otyłością.
3. Rezystyna powinna być rozpatrywana w złożonej patogenezie insulinooporności u otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym.

Piśmiennictwo

1. Must A., Spadano J., Coakley E., Field A., Colditz G., Dietz W.: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.
2. Albert K., Balkau B., Standl E i wsp.: Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome in Europe. *Eur. Heart. J.* 2005; 7 (supl. D): 3.
3. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Jose Muruzabal F., Burrell M.: The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280 (6): 827–847.
4. Wang H., Chu W., Hemphill C., Elbein S.: Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002; 87: 2520–2524.
5. Holcomb I., Kabakoff R., Chan B. i wsp.: FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.* 2000; 19: 4046–4055.
6. McTernan C., McTernan P., Harte A., Levick P., Barnett A., Kumar S.: Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46–47.
7. Steppan C., Balley S., Bhat S. i wsp.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
8. 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.
9. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Health Life, Geneva 2002.
10. Haluzik M., Haluzikova D.: The role of resistin in obesity-induced insulin resistance. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2006; 7 (4): 306–311.
11. Petersen K., Shulman G.: Etiology of insulin resistance. *Am. J. Med.* 2006; 119, 5: 10–16.
12. Qian H., Gingerich R., Mistry J.: Differences in the expression pattern of resistin protein in the serum and adipose tissue of ob/ob mice. *Diabetes* 2003; 52 (1): A86–A87.
13. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J., Juliar B. i wsp.: Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 5452–5455.
14. Way J., Gorgun C., Tong Q. i wsp.: Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activator receptor gamma-agonists. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 25 651–25 653.
15. Steppan C., Brown E., Wrihgt C. i wsp.: A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 502–506.
16. Vozarova De Courten B., Degawa-Yamauchi M., Considine R.V., Tataranni P.A.: High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indian. *Diabetes* 2004; 53 (9): 1279–1284.
17. Hasegawa G., Ohta M., Shigeta H. i wsp.: Plasma concentrations of resistin in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52 (1): A82–A83.
18. Tan M., Chang S., Chang D., Tsai J., Lee Y.: Association of Resistin Gene 3'-Untranslated Region + 62G->A Polymorphism with Type 2 Diabetes and Hypertension in a Chinese Population. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 2003; 88 (3): 1258–1263.