

# Wisfatyna — co dotychczas wiadomo o jej roli w fizjologii i patologii?

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska

Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa



Rozbieżne wyniki badań dotyczące zachowania się wisfatyny w różnych stanach patologicznych uzasadniają dalsze prowadzenie prac badawczych na ten temat [1]. Niniejszy komentarz stwarza okazję do przedstawienia, z konieczności w zwięzły sposób, aktualnego stanu wiedzy. Wraz z narastającą epidemią otyłości zainteresowanie badaczy biolo-

gią tkanki tłuszczowej objęło produkty sekrecji adipocytów. Tkanka tłuszczowa nie jest prostym magazynem energii, jak przez długi czas uważano, ale organem wydzielniczym produkującym białka zwane adipokinami, które mają zróżnicowany wpływ na metabolizm glukozy i lipidów, zespół metaboliczny i ryzyko sercowo-naczyniowe. Najlepiej dotąd przebadane adipokiny to: adiponektyna, leptyna i rezystyna.

Wisfatyna należy do później odkrytych adipokin i mimo intensywnych badań kryje nadal wiele tajemnic. Jej nazwa wiąże się z tkanką tłuszczową wisceralną (trzewną), co miało sugerować, że jest syntetyzowana i wydzielana przez tę tkankę tłuszczową. Wisfatyna w tkance tłuszczowej jest wydzielana przez adipocyty i naciekające ją makrofagi, ale jest obecna także w hepatocytach, komórkach mięśni szkieletowych, szpiku, makrofagach, niektórych nowotworach.

Białko to ma właściwości insulinomimetyczne i bezpośrednio wiąże się z receptorem dla insuliny (w innym miejscu niż insulina), co prowadzi do zwiększonego wychwytywania glukozy *in vitro* i *in vivo*. Wisfatyna wykazuje zatem wpływ hipoglikemiczny. To sugerowałoby prawdopodobną rolę produkcji tej adipokiny jako odpowiedzi kompensacyjnej na insulinooporność wywołaną dietą lub otyłością, w celu utrzymania normoglikemii.

Działanie wisfatyny na adipogenezę i metabolizm glukozy jest przedmiotem szczególnego zainteresowania w odniesieniu do jej roli w otyłości i cukrzycy. Badania nad związkiem wisfatyny z otyłością przynoszą sprzeczne wyniki. Jedne wykazują związek dodatni, inne ujemny, a jeszcze inne brak zależności. Podobnie niejasne są powiązania między wisfatyną a otyłością trzewną. Przykładem mogą być badania Fukuhary i wsp. [2] i Berndta i wsp. [3]. W często cytowanej pracy Fukuhary i wsp. [2] stężenie wisfatyny silnie korelowało z ilością tkanki tłuszczowej trzewnej i słabo z ilością tkanki

tłuszczowej podskórnej. Nie potwierdziło się to w znanej pracy Berndta i wsp. [2], którzy nie znaleźli znamiennego związku między stężeniem wisfatyny a ilością tkanki tłuszczowej. Polscy badacze, choć obserwowali większe stężenie wisfatyny u osób otyłych, to jednak korelacja między nim i stosunkiem obwodu w talii do obwodu w biodrach (WHR) była ujemna [4]. Jak wiadomo WHR jest w praktyce klinicznej miernikiem wewnątrzbrzuszej tkanki tłuszczowej. We wniosku autorzy napisali „Stwierdzona korelacja może sugerować, że podwyższone stężenia wisfatyny wiąże się raczej z rozkładem tkanki tłuszczowej typowym dla otyłości typu gynooidalnego, a nie dla otyłości trzewnej”. Na podstawie cytowanych tutaj prac, a także innych, nie można stwierdzić ostatecznie, czy typ otyłości wpływa na stężenie wisfatyny.

Związki między stężeniem wisfatyny i opornością na insulinę (HOMA-IR) nie zostały wyjaśnione, a badania przynoszą sprzeczne rezultaty. Podobnie jest z wisfatyną i zespołem metabolicznym. Jedni wykazują większe stężenia w zespole metabolicznym, a nawet znamiennej dodatni z jego elementami, inni zaś nie. To samo dotyczy cukrzycy.

Uwzględniając te sprzeczne dane, uwagę zwraca metaanaliza Changa i wsp. [5], w której oceniono korelacje między stężeniem wisfatyny a otyłością/nadwagą (13 prac;  $n = 644$ ), cukrzycą typu 2 (19 prac;  $n = 2405$ ), opornością na insulinę (20 prac;  $n = 2249$ ), zespołem metabolicznym (5 prac;  $n = 527$ ), oraz chorobą sercowo-naczyniową (5 doniesień;  $n = 851$ ). Stężenie wisfatyny było zwiększone u osób z otyłością/nadwagą, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym i chorobą sercowo-naczyniową, odpowiednio OR 1,164 (95% CI 0,348–1,981;  $p = 0,005$ ); 1,981 (95% CI 1,377–2,584;  $p < 0,001$ ); 1,094 (95% CI 0,678–1,511;  $p < 0,001$ ) i 2,902 (95% CI 0,924–4,879;  $p < 0,005$ ). Stężenie wisfatyny korelowało także dodatnio z opornością na insulinę (wskaźnik Fishera Z 0,080; 95% CI 0,013–0,165;  $p = 0,022$ ).

Wisfatyna może poprzez indukowanie dysfunkcji śródbłonna odgrywać rolę w patogenezie miażdżycy. Lee i wsp. [6] w doświadczeniach *in vitro* z komórkami śródbłonna żyły pępowinowej zaobserwowali, że wisfatyna zwiększała stężenie białek adhezyjnych i zapalnych, takich jak ICAM-1, VCAM-1, selektyna, IL-6 i IL-8 w środowisku inkubacyjnym, jak i ekspresję mRNA dla tych białek. Ekspresja molekuł adhezyjnych na powierzchni śródbłonna jest początkiem aterosoge-

nezy. Aktualne informacje na temat powiązań wisfatyny z chorobą naczyń przedstawił w artykule przeglądowym Saddi-Rosa i wsp. [7]. Z dotychczasowych badań wynika, że utlenione LDL (ox-LDL) powodują wzrost ekspresji tej adipokiny w hodowanych monocytach. Makrofagi w niestabilnych blaszkach miażdżycowych wykazują dużą jej ekspresję i dlatego prawdopodobnie wisfatyna może odgrywać rolę w destabilizacji blaszek. Wskazywałoby na to zwiększenie jej zawartości w niestabilnych blaszkach miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i szyjnych. Stężenie wisfatyny w osoczu jest zwiększone u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową, w porównaniu ze stabilną. Wykazano także zwiększone stężenie tej adipokiny w udarze niedokrwiennym mózgu. Z kolei u myszy z wywołanym niedokrwieniem (przez podwiązanie LAD) podanie w bolusie wisfatyny w czasie reperfuzji zmniejszyło rozmiar zawału [8]. Autorzy tej pracy podkreślają, że „ostry” kardioprotekcyjny efekt wisfatyny może się różnić od działania przewlekłe zwiększonego jej stężenia.

Ten krótki przegląd aktualnego stanu wiedzy może być inspiracją do podejmowania badań na wisfatyną w szerokim aspekcie, wykraczającym także poza otyłość, zespół metaboliczny i cukrzycę.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

1. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, Janowska J, Skorupa A, Nylec M, Zahorska-Markiewicz B. Plasma visfatin and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in metabolic syndrome. *Kardiol Pol*, 2011; 69: 802–807.
2. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 21: 426–430.
3. Berndt J, Kloting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 2005; 54: 2911–2916.
4. Kamińska A, Kopczyńska E, Bronisz A et al. An evaluation of visfatin levels in obese subjects. *Pol J Endocrinol*, 2010; 61: 169–173.
5. Chang Y-H, Chang D-M, Lin K-C et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diab Metab Res Rev*, (accepted article, doi: 10.1002/dmn.1201).
6. Lee W-J, Wu C-S, Lin H et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- $\kappa$ B pathway. *Int J Obes*, 2009; 33: 465–472.
7. Saddi-Rosa P, Oliveira CSV, Giuffrida FMA et al. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diab Met Syndrom*, 2010; 2: 21–26.
8. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ et al. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *J Cell Mol Med*, 2008; 12: 1395–1403.