

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
i Dietetyki Klinicznej

Lek. Łukasz Pilarski

„Ocena stężenia waspiny u pacjentów z otyłością”

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Paweł Bogdański

Poznań 2021

Składam serdecznie podziękowania
Mojemu Promotorowi,
Panu Prof. dr hab. n. med. Pawłowi Bogdańskiemu
za okazaną życzliwość i wsparcie
w trakcie prowadzenia badań i pisanie niniejszej pracy.

*Niniejszą pracę dedykuję Moim Rodzicom
dziękując za ich wsparcie i poświęcenie
w trakcie wielu lat mojej nauki*

Spis treści

Wykaz skrótów	7
I. WSTĘP	10
1. Otyłość	10
1.1. Epidemiologia otyłości	12
1.2. Klasyfikacja otyłości.....	14
1.3. Tkanka tłuszczowa.....	14
1.3.1. Rodzaje tkanki tłuszczowej	14
1.3.2. Lokalizacja tkanki tłuszczowej	15
1.4. Powikłania otyłości.....	16
1.4.1. Zaburzenia gospodarki lipidowej.....	16
1.4.2. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	17
1.4.3. Zespół metaboliczny	17
1.4.4. Choroby układu sercowo-naczyniowego.....	18
1.4.4.1. Dysfunkcja śródbłónka	19
1.4.4.2. Sztywność tętnic	21
1.4.7. Zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego.....	23
1.4.8. Zaburzenia ze strony układu rozrodczego	23
1.4.9. Choroby nowotworowe.....	23
1.4.10. Choroba zwyrodnieniowa stawów	24
1.5. Tkanka tłuszczowa jako organ endokrynnny.....	24
2. Waspina	26
2.1. Charakterystyka adipocytokiny	26
2.2. Sugerowany mechanizm działania.....	27
2.3. Możliwe znaczenie kliniczne waspiny	28

II. ZAŁOŻENIA PRACY	32
III. CELE PRACY	33
IV. MATERIAŁ I METODY	34
1. Badana populacja	34
2. Metodyka badania	35
2.1. Badania podmiotowe	35
2.2. Badanie przedmiotowe	35
2.2.1. Pomiar masy ciała, wzrostu oraz obwodów talii i bioder	35
2.2.2. Pomiar wskaźnika BMI	35
2.2.3. Analiza składu masy ciała.....	36
2.2.4. Pomiar ciśnienia tętniczego	36
2.2.5. Ocena wskaźnika sztywności naczyń	36
2.3. Badania biochemiczne	36
2.4. Analiza statystyczna	38
3. Krytyka metody	39
V. WYNIKI	41
5.1. Stężenie waspiny w surowicy w badanej populacji.....	41
5.2. Ocena parametrów antropometrycznych w badanej populacji	42
5.3. Korelacja między stężeniem waspiny a wybranymi parametrami antropometrycznymi w badanej populacji	43
5.4. Ocena parametrów gospodarki lipidowej w badanej populacji	46
5.5. Ocena parametrów gospodarki węglowodanowej w badanej populacji	48
5.6. Korelacja między stężeniem waspiny a parametrami gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej	50
5.7. Ocena parametrów stanu zapalnego i sztywności naczyń w badanej populacji	52
5.8. Korelacja między stężeniem waspiny a parametrami stanu zapalnego oraz wskaźnikiem sztywności naczyń	55
5.9. Ocena wartości ciśnienia tętniczego w badanej populacji.....	58

5.10. Korelacja między stężeniem waspiny a wartościami ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego	59
VI. DYSKUSJA.....	60
VII. PODSUMOWANIE	69
VIII. WNIOSKI	70
IX. STRESZCZENIE.....	71
X. SUMMARY	75
XI. SPIS WYKRESÓW	78
XII. SPIS TABEL	79
XIII. PIŚMIENNICTWO.....	80

Wykaz skrótów

- ADMA – (ang. *asymetric dimethylarginine*) asymetryczna dimetyloarginina
- ATP – (ang. *adenosine triphosphate*) adenozyntrifosforan
- BAT – (ang. *brown adipose tissue*) brunatna tkanka tłuszczowa
- BIA – (ang. *bioelectrical impedance analysis*) analiza impedancji bioelektrycznej
- BMI – (ang. *body mass index*) wskaźnik masy ciała
- CRP – (ang. *C-reactive protein*) białko C-reaktywne
- DBP – (ang. *diastolic blood pressure*) rozkurczowe ciśnienie tętnicze
- DDAH II – (ang. *dimethylarginine dimethylaminohydrolase*) dimetylaminohydroksylaza dimetylargininy II
- DEXA – (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*) absorpcjometria promieniowania X o dwóch energiach
- DPP-4 – (ang. *dipeptidyl peptidase-4*) dipeptydylopeptydaza 4
- DVP – (ang. *digital volume pulse*) objętość fali tętna
- ELISA – (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) test immunoenzymatyczny
- ESC – (ang. *European Society of Cardiology*) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- ESH – (ang. *European Society of Hypertension*) Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
- GFR – (ang. *glomerular filtration rate*) wielkość przesączania kłębuszkowego
- GLUT-4 – (ang. *glucose transporter type 4*) transporter glukozy typu 4
- hsCRP – (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*) białko C-reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości
- HAEC – (ang. *human aortic endothelial cells*) ludzkie komórki śródbłónka aorty
- HASMC – (ang. *human aortic smooth muscle cells*) ludzkie komórki mięśniówki gładkiej aorty
- HDL – (ang. *high density cholesterol*) cholesterol o wysokiej gęstości
- HOMA-IR – (ang. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*)
- HRP – (ang. *horseradish peroxidase*) peroksydaza chrzanowa
- HUVEC – (ang. *human umbilical vein endothelial cells*) ludzkie komórki śródbłónka żyły pępowinowej
- IBW – (ang. *ideal body weight*) idealna masa ciała

ICAM-1 – (ang. *intercellular adhesion molecule 1*) międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1

Il-6 – (ang. *interleukin 6*) interleukina 6

LDL – (ang. *low density cholesterol*) cholesterol o niskiej gęstości

LVH – (ang. *left ventricular hypertrophy*) przerost lewej komory

MCP-1 – (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*) białko chemotaktyczne monocytów 1

NAFLD – (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*) niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby

NF-κB – (ang. *nuclear factor kappa B*) jądrowy czynnik transkrypcyjny κB

NMC – należna masa ciała

OLETF – szczury szczepu Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty

PAI-1 – (ang. *plasminogen activator inhibitor 1*) inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

PCOS – (ang. *polycystic ovaries syndrome*) zespół policystycznych jajników

PKC – (ang. *protein kinase C*) kinaza białkowa C

polyP₄₅ – (ang. *polyphosphate 45*) polifosforan złożony z 45 reszt fosforanowych

PP – (ang. *pulse pressure*) ciśnienie tętna

PPT – (ang. *peak-to-peak time*) czas przejścia fali tętna

PtdInsP – (ang. *monophosphorylated phosphatidylinositol phosphate*) fosforan fosfatydyloinozytolu

PWV – (ang. *pulse wave velocity*) prędkość fali tętna

RBP-4 – (ang. *retinol binding protein 4*) białko wiążące retinol typu 4

ROS – (ang. *reactive oxygen species*) reaktywne formy tlenu

SAS – (ang. *sleep apnea syndrome*) zespół bezdechu śródsewnego

SAT – (ang. *subcutaneous adipose tissue*) tkanka tłuszczowa podskórna

SBP – (ang. *systolic blood pressure*) skurczowe ciśnienie tętnicze

SD – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe

SI – (ang. *stiffness index*) wskaźnik sztywności naczyń

TCH – (ang. *total cholesterol*) cholesterol całkowity

TG – (ang. *triglycerides*) triglicerydy

VCAM-1 – (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*) cząsteczka adhezyjna-1 śródbłonna naczyniowego

VLDL – (ang. *very-low-density cholesterol*) cholesterol o bardzo niskiej gęstości

TNF- α – (ang. *tumor necrosis factor α*) czynnik martwicy nowotworów α
UCP-1 – (ang. *uncouple protein 1*) termogenina
VAT – (ang. *visceral adipose tissue*) tkanka tłuszczowa trzewna
WAT – (ang. *white adipose tissue*) biała tkanka tłuszczowa
WHR – (ang. *waist-hip ratio*) wskaźnik talia-biodra
WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

I. WSTĘP

1. Otyłość

Otyłość to najczęściej występujące zaburzenie odżywiania w krajach cywilizowanych. Od 1985 roku uznana została oficjalnie za chorobę przewlekłą związaną z wieloma innymi zaburzeniami, m.in. insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, dyslipidemią, miażdżycą, niektórymi nowotworami oraz z istotnie wyższym ryzykiem przedwczesnego zgonu¹². Obecnie rozpowszechnienie otyłości w krajach rozwiniętych nosi cechy epidemii, wzrasta także odsetek ludzi otyłych w krajach rozwijających się, gdzie problem otyłości współistnieje z problemem niedożywienia³. Kwestia otyłości to poważny problem dla krajów cywilizowanych, w których obserwuje się stopniowe starzenie się populacji. Otyłość, poza powodowaniem powikłań metabolicznych i sercowo-naczyniowych, znacząco zmniejsza jakość życia chorych poprzez obniżenie zdolności do pracy, sprawności ruchowej oraz poprzez negatywne oddziaływanie na stan psychiczny, stanowiąc zarazem istotny czynnik ekonomiczny wywierający wpływ na światową gospodarkę⁴⁻⁶. Wśród przyczyn wzrastającego rozpowszechnienia otyłości doszukuje się częstego obecnie, szczególnie w aglomeracjach miejskich, osiadłego trybu życia oraz łatwiejszego dostępu do pożywienia. Niejednokrotnie wykonywana praca ma charakter siedzący, rozwojowi uległy środki komunikacji, coraz łatwiejszy jest dostęp do sklepów z żywnością położonych często bardzo blisko miejsca zamieszkania i pracy. Powoduje to ograniczenie dziennej aktywności fizycznej, a w rezultacie ograniczenie wydatkowania energii. Na przestrzeni lat zmianie uległ również skład diety przeciętnego człowieka. Pomimo promocji na rynku produktów pochodzenia naturalnego, podstawą diety wielu osób pozostaje nadal żywność wysokoprzetworzona, bogata w tłuszcze, cukry proste i wzmacniacze smaku, które poprawiają jej atrakcyjność konsumpcyjną⁷⁻⁹.

Otyłość, a także nadwaga, definiowana jest przez Światową Organizację Zdrowia (ang. WHO, *World Health Organization*) jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które wpływa niekorzystnie na stan zdrowia^{10,11}.

Najprostszym do określenia parametrem antropometrycznym jest masa ciała. Uzyskana wartość nie pozwala jednak na oszacowanie ilości tkanki tłuszczowej, gdyż na masę ciała składa się także masa mięśni, kości, organów wewnętrznych oraz płynu

pozakomórkowego. Najczęściej używanym narzędziem do oceny stanu odżywienia dorosłych jest wskaźnik Queteleta, lepiej znany jako BMI (ang. *body mass index*, wskaźnik masy ciała), który dobrze koreluje z procentową zawartością tkanki tłuszczowej^{1,12}. Jest to iloraz masy ciała (w kilogramach) i kwadratu wzrostu wyrażonego w metrach. Wyliczyć go można wg wzoru:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost}^2 \text{ (m)}$$

Tabela 1 Wartości referencyjne wskaźnika BMI

BMI (kg/m ²)	Klasyfikacja
< 18,49	Niedowaga
18,50 - 24,99	Prawidłowa masa ciała
25,00 - 29,99	Nadwaga
30,00 - 34,99	Otyłość I stopnia
35,00 - 39,99	Otyłość II stopnia
≥ 40,00	Otyłość III stopnia

Innymi pomocnymi wskaźnikami mogą być idealna masa ciała (IBW, ang. *ideal body weight*), wyliczona wg zmodyfikowanego wzoru Broca^{13,14}, lub należna masa ciała wyliczona wg wzoru Lorentza¹⁵. Za otyłość uznaje się odchylenie zmierzonej masy ciała od wyliczonej o ponad 20%¹⁶.

Wzór Broca:

$$\text{IBW (kg) (kobiety)} = (\text{wzrost (cm)} - 100) * 0,85$$

$$\text{IBW (kg) (mężczyźni)} = (\text{wzrost (cm)} - 100) * 0,90$$

Wzór Lorentza:

$$\text{NMC (kg) (kobiety)} = [\text{wzrost (cm)} - 100] - [(\text{wzrost (cm)} - 150) / 2]$$

$$\text{NMC (kg) (mężczyźni)} = [\text{wzrost (cm)} - 100] - [(\text{wzrost (cm)} - 150) / 4]$$

Wskaźniki te nadal nie uwzględniają jednak składu ciała. Dlatego też nie zaleca się ich stosowania u dzieci, osób w wieku podeszłym oraz sportowców, u których występują odmienne proporcje tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała¹⁷. Szczególnym przypadkiem jest otyłość sarkopeniczna występująca u ludzi starszych powyżej 65 roku

życia, u których nadmiar tkanki tłuszczowej związany jest z obniżonym poziomem masy mięśniowej¹⁸.

Nadmiar tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej (tzw. otyłość centralna) można pośrednio określić za pomocą pomiarów obwodu talii.

Wg WHO dla populacji kaukaskiej za nieprawidłowy uznaje się obwód talii >94cm u mężczyzn oraz >80cm u kobiet¹⁹.

W ocenie stanu odżywienia dzieci stosuje się siatki centylowe biorące pod uwagę wiek i płeć dziecka²⁰.

Z uwagi na coraz większe zainteresowanie problemem otyłości opracowano metody dokładnego określenia zawartości oraz rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, jak i precyzyjnej analizy składu ciała: ilości tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała, zawartości wody w organizmie oraz masy kośćca i mięśni szkieletowych. Do najpopularniejszych, z obecnie stosowanych, należy metoda bioimpedancji elektrycznej (BIA, and. *bioelectrical impedance analysis*)^{21,22} oraz absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o dwóch energiach (DEXA, ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*)²³, rzadziej wykorzystywane metody to tomografia komputerowa, pletyzmografia powietrzna, metody izotopowe oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego²⁴⁻²⁶. Metoda DEXA, która wykorzystuje zjawisko osłabienia wiązki promieniowania jonizującego o dwóch różnych energiach w trakcie przechodzenia przez poszczególne tkanki organizmu jest obecnie uważana za "złoty standard" w ocenie składu masy ciała. Jednak z uwagi na jej wyższy koszt i mniejszą dostępność w praktyce klinicznej większe zastosowanie ma metoda bioimpedancji elektrycznej. Metoda ta jest szybka, powtarzalna i obarczona niskim ryzykiem błędu a polega na pomiarze oporu elektrycznego (impedancji) tkanek miękkich, przez które przepuszczany jest prąd elektryczny o niskim natężeniu²³.

1.1. Epidemiologia otyłości

Dane epidemiologiczne na temat otyłości są coraz bardziej niepokojące. Według raportu McKinsey Global Institute z 2014 roku ponad 2,1 miliarda ludzi na świecie, czyli około 30% globalnej populacji ma nadwagę lub otyłość, a liczba ta ma wzrosnąć do 50% w roku 2030. Osób z nadwagą i otyłością jest prawie 2,5 razy więcej niż osób niedożywionych. Oszacowano, że nadmierna masa ciała jest przyczyną ponad 5%

zgonów na całym świecie. Otyłość stanowi również poważny problem ekonomiczny, a walka z jej następstwami pochłania w krajach rozwiniętych 2-7% całkowitych wydatków na opiekę zdrowotną. Koszty związane z leczeniem powikłań otyłości stanowią około 20% nakładów na opiekę zdrowotną²⁷.

Wg danych WHO z 2015 roku w skali świata otyłość zdiagnozowano u 10,7% populacji męskiej oraz 15,2% populacji żeńskiej. Na terenie Europy otyłych było 21,5% mężczyzn oraz 24,5% kobiet. Co więcej problem ten nie dotyczy wyłącznie osób dorosłych. Stwierdzono również, że aż 12,4% dzieci poniżej 5. roku życia w krajach europejskich miało nadmierną masę ciała²⁸. Wg raportu z 2020 roku nadmierną masę ciała ma aż 1,9 miliarda osób dorosłych, czyli 39% światowej populacji (39% mężczyzn i 40% kobiet), a 13,1% (11% mężczyzn i 15% kobiet) jest otyłych. Na nadwagę lub otyłość cierpi już 38 milionów dzieci poniżej 5. roku życia i ponad 340 milionów dzieci między 5. a 19. rokiem życia, czyli ponad 18% populacji w tym wieku. 6,8% dzieci w między 5. a 19. rokiem życia ma zdiagnozowaną otyłość. W latach 1975 - 2016 ilość osób otyłych uległa potrojeniu¹⁰. Podobne tendencje dotyczące epidemiologii otyłości obserwuje się również w badaniach prowadzonych w ostatnich dziesięcioleciach na terenie Polski. Wg danych z badania WHO-MONICA na terenie Europy otyłość stwierdzono u 22% kobiet i 15% mężczyzn, natomiast kryterium nadwagi spełniało ponad połowa z mieszkańców tego kontynentu²⁹. Wyniki badania na terytorium Polski POL-MONICA Bis wykazały porównywalną częstość występowania otyłości³⁰. W przeprowadzonym w 2002 roku badaniu NATPOL PLUS stwierdzono nadwagę u 39% mężczyzn i 29% kobiet, natomiast 19% populacji spełniało kryteria otyłości³¹. W kolejnym badaniu NATPOL przeprowadzonym w 2011 roku stwierdzono wzrost odsetka otyłych mężczyzn o 5%³². Ten rosnący trend obserwuje się również w ostatnich latach, co pokazało porównanie wyników badań Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności WOBASZ przeprowadzonego w latach 2003-2005³³ i WOBASZ II przeprowadzonego w latach 2013-2014³⁴ wykazało wzrost odsetek osób z otyłością z 22,3% do 23,4% wśród kobiet oraz z 20,0% do 24,2% wśród mężczyzn. Dane te pokazują skalę narastającego problemu społecznego oraz medycznego jakim jest otyłość a także jak istotne jest prowadzenie intensywnych programów edukacyjno-prewencyjnych w walce z nadmierną masą ciała.

1.2. Klasyfikacja otyłości

Otyłość można podzielić ze względu na jej etiopatogenezę oraz rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie^{35,36}:

1. Podział ze względu na przyczynę otyłości:
 - a) otyłość prosta (pierwotna) - spowodowana utrzymującą się przez dłuższy czas nadmierną podażą energii w stosunku do jej wydatkowania
 - b) otyłość wtórna - spowodowana inną patologią w organizmie lub jatrogenna
 - uwarunkowana genetycznie
 - wynikająca z zaburzeń endokrynologicznych
 - spowodowana uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego
 - związana ze stosowanymi środkami farmaceutycznymi
2. Podział ze względu na rozmieszczenie w organizmie:
 - a) otyłość brzuszna (centralna, androidalna, typu jabłko)
 - b) otyłość pośladkowo-udowa (obwodowa, gynoidalna, typu gruszka)

1.3. Tkanka tłuszczowa

1.3.1. Rodzaje tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa składa się z komórek tłuszczowych, zwanych adipocytami, tkanki łącznej podścieliska, komórek śródbłonna naczyniowego, komórek nerwowych oraz komórek układu odpornościowego (monocytów i makrofagów).

W organizmie człowieka występują dwa podstawowe rodzaje tkanki tłuszczowej: biała, zwana także żółtą, (WAT, ang. *white adipose tissue*) i brunatna (BAT, ang. *brown adipose tissue*)³⁷. Podstawową funkcją WAT jest magazynowanie energii w postaci triglicerydów (TG, ang. *triglycerides*), natomiast BAT - wytwarzanie ciepła w procesie spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Oba rodzaje tkanki tłuszczowej wywodzą się z różnych komórek prekursorowych. Komórki tkanki brunatnej wywodzą się od tych samych komórek co komórki mięśni szkieletowych³⁸. Tkanka tłuszczowa biała zbudowana jest z dużych pęcherzyków zawierających TG, zawiera małe mitochondria i jest skąpo unaczyniona³⁹. Tkanka tłuszczowa brunatna zbudowana jest z

wielu małych pęcherzyków zawierających TG, dużych mitochondriów, ma dziesięciokrotnie więcej adrenergicznych zakończeń nerwowych i jest bogato unaczyniona. Bogate unaczynienie BAT zapewnia dobrą podaż tlenu oraz rozproszenie wytwarzanego ciepła. Mitochondria komórek BAT charakteryzują się obecnością białka termogeniny (UCP1, ang. *uncouple protein 1*) w ich błonie wewnętrznej. Białko to jest kanałem jonowym wykorzystującym gradient protonów w podobnym mechanizmie jak syntaza ATP (ang. *adenosine triphosphate*, adenozyntotryfosforan), jednak głównym produktem UCP1 jest energia cieplna³⁸.

W ostatnich latach odkryto również trzeci rodzaj tkanki tłuszczowej. Jest to tzw. beżowa tkanka tłuszczowa (*beige* lub *brite* od słów *brown* i *white*). Na beżową tkankę tłuszczową składają się rozproszone w WAT komórki, które pod wpływem odpowiednich czynników, takich jak aktywność fizyczna, długotrwałe przebywanie w chłodnym otoczeniu lub przedłużona stymulacja adrenergiczna, zdolne są do ekspresji białka UCP1 i przekształcenia się w komórki BAT w procesie zwanym beżowieniem (ang. *browning*). Sformułowano dwie koncepcje mechanizmu tego zjawiska. Według pierwszej, tzw. teorii transdyferencjacji, dojrzałe komórki WAT pod wpływem wyżej wymienionych czynników przekształcają się w komórki BAT. Według drugiej teorii komórki beżowej tkanki tłuszczowej powstają *de novo* z komórek prekursorowych rozsianych w WAT. Odkrycie beżowej tkanki tłuszczowej umożliwiło nowe spojrzenie na funkcjonowanie tkanki tłuszczowej i otworzyło nowe możliwości terapii otyłości^{37,40}.

1.3.2. Lokalizacja tkanki tłuszczowej

Większość tkanki tłuszczowej w organizmie ludzkim stanowi WAT. Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej ma istotne znaczenie predykcyjne w rozwoju powikłań otyłości. Anatomicznie wyróżnić można trzy depozyty: tkankę tłuszczową podskórną (SAT, ang. *subcutaneous adipose tissue*), trzewną (VAT, ang. *visceral adipose tissue*) oraz międzyzardową (ang. *intraorgan*)³⁵. SAT znajduje się głównie w okolicy udowo-pośladkowej i na tułowie, natomiast VAT zlokalizowana jest wewnątrz jamy brzusznej. VAT charakteryzuje się intensywniejszym ukrwieniem i unerwieniem, a także w większym stopniu odpowiedzialna jest za produkcję adipokin⁴¹. Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej trzewnej manifestująca się jako zwiększenie obwodu brzucha związana jest z istotnie większym ryzykiem powikłań, takich jak dyslipidemia, cukrzyca

typu 2 i incydenty sercowo-naczyniowe. Z kolei badania wykazały, że otyłość pośladkowo-udowa, w której dominuje tkanka tłuszczowa podskórna, jest odwrotnie skorelowana z częstością występowania zawału serca. Ilość tkanki tłuszczowej trzewnej w organizmie zwiększa się wraz z wiekiem^{41,42}. BAT u człowieka występuje we wczesnym okresie życia i zlokalizowana jest głównie w okolicy międzyłopatkowej, wzdłuż kręgosłupa, na szyi, w dole pachowym i okolicy okołonerkowej. Uważano powszechnie, że tkanka tłuszczowa brunatna zanika stopniowo z wiekiem i prawie nie występuje u dorosłych, jednak badania dowiodły, że jest ona obecna nawet u niektórych ludzi między 70. a 80. rokiem życia (głównie u mieszkających w zimnym klimacie)^{35,38}. Tkanka tłuszczowa międzynarządowa zlokalizowana w mięśniach szkieletowych oraz osierdziu uważana jest za zapas energetyczny dla skurczu mięśni, jednak jej nadmiar związany jest ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz rozwojem insulinooporności⁴³.

1.4. Powikłania otyłości

Wraz ze wzrostem występowania otyłości w populacji rośnie też ilość jej powikłań. Liczne badania wykazały, że otyłość związana jest z większym ryzykiem przedwczesnego zgonu. Wg badania Framingham przeżywalność osób otyłych powyżej 40. roku życia wynosiła o 5,8 (mężczyźni) i 7,1 (kobiety) roku krócej niż miało to miejsce w przypadku ich szczupłych rówieśników⁴⁴. Istotne znaczenie poza BMI ma także rozmieszczenie tkanki tłuszczowej^{45,46}.

1.4.1. Zaburzenia gospodarki lipidowej

Otyłość sprzyja rozwojowi zaburzeń gospodarki lipidowej w organizmie. Dyslipidemia to nieprawidłowe stężenie poszczególnych frakcji cholesterolu. Zalicza się do niej hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię oraz dyslipidemię aterogenną. Współwystępowanie tej choroby jest dodatkowym zagrożeniem dla zdrowia osoby otyłej, ponieważ dyslipidemia jest istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych⁴⁷. Częściowo za rozwinięcie dyslipidemii odpowiedzialna jest współwystępująca z otyłością insulinooporność⁴⁸. Prowadzi ona do rozwoju szczególnie niebezpiecznej dyslipidemii aterogennej poprzez zwiększoną produkcję wątrobową

apolipoproteiny B i cząsteczek cholesterolu o bardzo niskiej gęstości (VLDL, ang. *very-low-density lipoprotein*) oraz upośledzenie czynności lipazy lipoproteinowej - enzymu odpowiedzialnego za rozkład VLDL oraz biorącego udział w produkcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, ang. *high-density lipoprotein*)⁴⁹. Co więcej, badania wykazały, że dyslipidemia może współwystępować z otyłością nawet pomimo braku upośledzonej wrażliwości na insulinę. Szczególnie narażeni na rozwój dyslipidemii są ludzie otyli ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej trzewnej⁴⁷.

1.4.2. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Liczne badania dowiodły, że otyłość, szczególnie nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej, sprzyja rozwojowi insulinooporności, a w rezultacie prowadzi do rozwinięcia zaburzeń w metabolizmie węglowodanów, takich jak nietolerancja glukozy i cukrzyca typu 2⁵⁰⁻⁵³. Nadwaga i otyłość są istotnymi niezależnymi czynnikami ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2. W rozwoju tych zaburzeń istotną rolę odgrywa nieprawidłowa dieta złożona głównie z produktów bogatych w węglowodany proste oraz izomery trans kwasów tłuszczowych, mała aktywność fizyczna, czynniki środowiskowe oraz genetyczne. Gospodarka węglowodanowa w organizmie kontrolowana jest przede wszystkim przez insulinę - hormon wydzielany przez komórki β wysp Langerhansa w trzustce^{54,55}. Podwyższenie stężenia glukozy w surowicy stymuluje wydzielanie insuliny do krwioobiegu. Hormon ten działając poprzez swoiste białka błonowe GLUT-4 (ang. *glucose transporter type 4*, transporter glukozy 4) powoduje napływ glukozy do wnętrza komórek, gdzie może być ona włączona w szlaki metaboliczne^{56,57}. Insulina powoduje również hamowanie glukokinazy hamując rozkład glukozy i nasilając jej wykorzystanie do syntezy glikogenu. Zaburzenia towarzyszące otyłości powodują nasilenie insulinooporności, tj. osłabienie efektu działania krążącej insuliny. Przedłużona zwiększona stymulacja komórek β w trzustce prowadzi do pogorszenia ich funkcji i w ostateczności do wyczerpania, co objawia się rozwinięciem cukrzycy⁵⁵.

1.4.3. Zespół metaboliczny

Szczególna konfiguracja zaburzeń metabolicznych współwystępujących z otyłością nazwana została zespołem metabolicznym (zespołem X). Udowodniono, że zespół

metaboliczny wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 i ⁵⁸powikłań sercowo-naczyniowych.⁵² W skład zespołu metabolicznego wchodzi:

- otyłość brzuszna wyrażona jako zwiększenie obwodu talii >94cm u mężczyzn oraz >80cm u kobiet (dla rasy kaukaskiej)
- podwyższone stężenie TG
- obniżone stężenie frakcji HDL
- podwyższone ciśnienie tętnicze
- zaburzenia gospodarki węglowodanowej (podwyższone stężenie glukozy w surowicy na czczo lub cukrzyca typu 2)

Do rozpoznania zespołu metabolicznego konieczne jest występowanie przynajmniej trzech z powyższych zaburzeń. Zespół metaboliczny wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przedwczesnego zgonu.

1.4.4. Choroby układu sercowo-naczyniowego

Związek otyłości z chorobami układu sercowo-naczyniowego znany jest już wielu lat. Początkowo nie uznawano nadmiernej masy ciała jako indywidualnego czynnika ryzyka tych powikłań przypisując jej rolę pośrednią w rozwoju innych zaburzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze. Nowsze badania wykazały jednak, że otyłość ma istotną rolę w rozwoju miażdżycy i występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od innych chorób towarzyszących poprzez nasilenie zaburzeń metabolicznych towarzyszących nadmiernej masie ciała, takich jak insulinooporność, hiperinsulinemia, dyslipidemia aterogenna, czy subkliniczny stan zapalny.

Otyłość jest jednym z głównych czynników predysponujących do wystąpienia nadciśnienia tętniczego - bardzo istotnego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeprowadzone na terenie Polski badanie PoMONICA wykazało, że ok. 80% osób z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego ma nadmierną masę ciała, z czego ok. 70% mężczyzn i 60% kobiet jest otyłych³⁰. Podobnych wyników dostarczyło badanie Framingham Heart Study przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych. W badaniu tym wykazano, że 70% mężczyzn i 61% kobiet ma współistniejące nadciśnienie tętnicze i nadmiar tkanki tłuszczowej. Stwierdzono również, że przyrost masy ciała wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Najsilniejszy związek

wykazano z rozwojem niewydolności serca. Uczestnicy badania <50 r.ż. z nadmierną masą ciała mieli 2-3x większe ryzyko rozwinięcia niewydolności serca. Z kolei spadek masy ciała już o 4,5kg skutkuje obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego o 4mmHg⁴⁴. W badaniu Nurses' Health Study (NHS) stwierdzono, że spadek masy ciała o 5kg wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w porównaniu z chorymi, którzy utrzymali stabilną masę ciała⁵⁹. W badaniu Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) stwierdzono istoną zależność między rozwinięciem odpornej postaci nadciśnienia tętniczego a podwyższoną wartością parametru BMI⁶⁰. Oznacza to, że otyłość wiąże się nie tylko z większym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ale może również negatywnie wpływać na efekt leczenia. U ok. 15% chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się współistniejący przerost lewej komory serca - niezależnego czynnika ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych łącznie z nagłym zgonem z powodu zaburzeń rytmu serca. Wykazano również silny związek nadciśnienia tętniczego z obwodem talii oraz wskaźnikiem talia-biodra (WHR, ang. *waist-hip ratio*)^{61,62}.

1.4.4.1. Dysfunkcja śródbłónka

Związek otyłości z rozwojem nadciśnienia tętniczego jest wyraźniej zaznaczony u osób młodych, szczególnie płci żeńskiej⁶³. Wyraźny związek otyłości i cukrzycy z występowaniem nadciśnienia tętniczego wskazuje, jak istotna jest redukcja masy ciała w zapobieganiu rozwojowi oraz poprawie kontroli tych chorób.

Za utrzymanie homeostazy w układzie krążenia w znacznej mierze odpowiada śródbłonek naczyniowy (endotelium). Ta najbardziej wewnętrznie położona warstwa ściany naczynia utworzona jest z pojedynczej warstwy komórek płaskich wydzielających szereg substancji odpowiedzialnych za odpowiednie napięcie mięśni gładkich ściany naczynia, krzepnięcie krwi oraz rozwój blaszki miażdżycowej. Niektóre z tych substancji to: prostacyklina i tlenek azotu mające działanie naczyniorozszerzające i hamujące agregację płytek krwi, czynnik VIII von Willebranda pobudzający agregację płytek oraz endotelina mająca działanie wazokonstrykcyjne, proagregacyjne i proaterogenne^{64,65}.

Zaburzenia funkcji endotelium oraz nieprawidłowe wydzielanie cytokin u osób otyłych przyczyniają się do nasilenia efektu proaterogenego niezależnie od innych współistniejących chorób. U osób otyłych stwierdzono podwyższone stężenia krążącego

białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-reactive protein*)⁶⁶. CRP należy do tzw. białek ostrej fazy - grupy białek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej. Podwyższone stężenie CRP jest markerem zaburzeń w wydzielaniu cytokin, których działanie prowadzi do destabilizacji blaszek miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Badania wykazały, że stężenie CRP oraz obwód talii są niezależnymi czynnikami zwiększonej sztywności naczyń⁶⁷. Adipocyty wydzielają również inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, ang. *plasminogen activator inhibitor-1*), przez co wywierają efekt prozakrzepowy⁶⁶. Ponadto badania wykazały, że zaburzenia metaboliczne towarzyszące otyłości, tj. insulinooporność oraz stan zapalny o niskim nasileniu wykazują efekt promiażdżycowy. Stwierdzono dodatnią korelację między wartością BMI a nasileniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u młodych mężczyzn⁵⁴. Zależności takiej nie obserwowano u młodych kobiet w wieku przedmenopauzalnym⁶⁸. Różnica ta wynika z niższego ogólnego ryzyka rozwoju miażdżycy u młodych kobiet związanego m.in. z różnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej. U mężczyzn nadmiar tkanki tłuszczowej odkłada się głównie w okolicy brzusznej w postaci VAT, natomiast kobiety charakteryzują się większą ilością tkanki w okolicy pośladkowo-udowej. Rolę odgrywa tu także kardioprotekcyjny efekt estrogenów⁶⁹. Badania wykazały również pozytywną korelację BMI z nasileniem miażdżycy oraz występowaniem incydentów wieńcowych⁷⁰⁻⁷². Osoby otyłe charakteryzują się też większą śmiertelnością z powodu tych powikłań. Nadmierna masa ciała jest czynnikiem ryzyka przerostu mięśnia sercowego lewej (LVH, ang. *left ventricular hypertrophy*)^{73,74}. Efekty nadmiernej masy ciała na budowę i funkcję lewej komory zaobserwowano już także u otyłych dzieci⁷⁵. Metaanaliza 22 badań obejmujących łącznie 5486 otyłych pacjentów wykazała bezpośrednią korelację BMI z masą lewej komory. W otyłości częściej stwierdzano przerost ekscentryczny mięśnia sercowego⁶¹. Otyłość jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, czy udar mózgu. Ryzyko to rośnie wraz ze wzrostem wskaźnika BMI^{70,76-78}. U kobiet w wieku pomenopauzalnym z prawidłowym BMI obecność zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej brzusznej jest bezpośrednio związana z większym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych⁷⁹.

1.4.4.2. Sztywność tętnic

Dysfunkcja śródbłonna oraz nadciśnienie tętnicze są ściśle związane ze zjawiskiem zwiększonej sztywności tętnic. Sztywność tętnic oraz zjawisko odbicia fali tętna są obecnie uważane za jedno z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna - istotnych czynników prognostycznych występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych⁸⁰.

W warunkach fizjologicznych fala tętna powstaje przy skurczu serca w chwili wyrzutu krwi na obwód. Powstałe odkształcenie naczyń tętniczych, czyli fala tętna, przemieszcza się w kierunku obwodowym. Fala tętna przemieszcza się znacznie szybciej niż krew, tj. 6-14 m/s, podczas gdy prędkość krwi w aorcie wynosi ok. 1 m/s. Na granicy naczyń sprężystych (duże tętnice) i oporowych (średnie i małe tętnice) dochodzi do odbicia fali tętna. U osób z prawidłową elastycznością tętnic do odbicia dochodzi na obwodzie, a fala odbita powraca do serca w fazie jego rozkurczu, co zapobiega zwiększeniu obciążenia następczego oraz zwiększa przepływ przez naczynia wieńcowe. Procesowi sztywnienia ulegają głównie duże naczynia tętnicze, w których elementy sprężyste zastępowane są przez kolagen. W efekcie miejsce odbicia fali tętna przesuwają się proksymalnie, a odbita fala natrafia na serce w fazie skurczu zwiększając obciążenie następcze oraz centralne ciśnienie skurczowe. Zwiększone obciążenie następcze powoduje przerost mięśnia sercowego i upośledzenie perfuzji wieńcowej. Ponadto brak prawidłowego powrotu fali tętna powoduje spadek ciśnienia rozkurczowego. Powoduje to wzrost ciśnienia tętna (PP, ang. *pulse pressure*) - istotnego i niezależnego czynnika ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Proces sztywnienia naczyń tętniczych postępuje z wiekiem, ale nasilony jest także przez inne czynniki, takie jak miażdżycy, otyłość, insulinooporność, cukrzyca i palenie tytoniu⁸¹.

Z uwagi na rosnące zainteresowanie oceną sztywności tętnic skupiono się na opracowaniu metod nieinwazyjnych, łatwo powtarzalnych i niskokosztowych, które można stosować w dużych grupach populacyjnych. Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, ang. *European Society of Hypertension*) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) uznało jako złoty standard pomiaru sztywności tętnic ocenę szyjno-udowej prędkości fali tętna (PWV, ang. *pulse wave velocity*)⁸². Jest to parametr opisujący prędkość przemieszczania się tętna wzdłuż aorty pomiędzy dwoma ocenianymi punktami: tętnicą szyjną oraz udową. Parametr ten jest ilorazem odległości między tymi punktami i czasem przejścia

fali tętna pomiędzy tymi punktami wyrażonym w m/s. Do jego pomiaru wykorzystuje się tonometrię aplanacyjną polegającą na ocenie kształtu fali na tętnicy promieniowej z wykorzystaniem funkcji przejścia oraz kształtu fali na tętnicy szyjnej wspólnej⁸³. Zaobserwowano, że u osób otyłych już w 3. dekadzie życia PWV jest wyższe o 47 cm/s niż u osób z prawidłową masą ciała. Wymieniony wzrost wartości PWV odpowiada progresji sztywności spowodowanej samym procesem starzenia w trakcie 5 lat.

Metodami ultrasonograficznymi można ocenić miejscową sztywność tętnic powierzchownych, głównie tętnic szyjnych. Metoda ta jednak wymaga dużego doświadczenia ze strony badającego i jest bardziej czasochłonna przez co nie jest stosowana rutynowo.

Doniesienia z ostatnich lat wskazują na dużą wartość predykcyjną wskaźnika sztywności (SI, ang. *stiffness index*) w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Do jego zmierzenia wykorzystuje się metodę fotopletyzmograficzną. Polega ona na analizie objętości fali tętna (DVP, ang. *digital volume pulse*) przy użyciu czujnika umieszczonego na palcu wskazującym⁸⁴. Czujnik dokonuje pomiarów absorpcji światła podczerwonego przez hem zawarty w hemoglobinie krwi przepływającej przez opuszkę. Ilość absorbowanego światła jest wprost proporcjonalna do objętości krwi, która zwiększa się w fazie skurczowej. Rejestracja pomiarów pozwala na odtworzenie krzywej fali tętna. Na DVP składają się dwa elementy: składowa skurczowa (pierwsza część fali) powstająca poprzez przeniesienie ciśnienia z aorty do tętniczek palców oraz składowa rozkurczowa (druga część fali) będąca wynikiem przepływu fali tętna wzdłuż aorty do dolnej partii ciała, gdzie ulega odbiciu i przenoszona jest wstecznie w kierunku palców. Kształt krzywej zależy od napięcia naczyniowego i sztywności dużych tętnic. Czas trwania składowej rozkurczowej względem składowej skurczowej zależy od PWV oraz ciśnienia fal w aorcie i dużych tętnicach. Na podstawie pomiarów urządzenie wylicza SI jako iloraz wzrostu pacjenta oraz czasu propagacji fali odbitej (PPT, ang. *peak-to-peak time*). PPT to różnica między pierwszym skurczowym a drugim rozkurczowym szczytem fali tętna. Wskaźnik ten uwzględnia wzrost pacjenta umożliwiając wyeliminowanie wpływu budowy pacjenta na uzyskany wynik. Wskaźnik SI, wyrażony w m/s, służy do oceny sztywności dużych naczyń⁸⁵.

1.4.7. Zespół obturacyjnego bezdechu śródsennego

Liczne badania wykazały związek zwiększonej masy ciała z występowaniem zespołu obturacyjnego bezdechu śródsennego (SAS, ang. *sleep apnea syndrome*). Zwiększone nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy głowy i szyi zawęża światło oraz zwiększa wiotkość ścian dróg oddechowych ułatwiając ich zapadanie się w pozycji leżącej. Wpływ otyłości na rozwój SAS jest istotny, ponieważ zespół ten ma udowodniony istotny związek z rozwojem i pogorszeniem kontroli nadciśnienia tętniczego, miażdżycy oraz występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych. SAS może powodować przerost mięśnia sercowego prawej komory serca poprzez zwiększenie oporów w krążeniu płucnym, a co za tym idzie zwiększenie ciśnienia w prawej komorze^{86,87}.

1.4.8. Zaburzenia ze strony układu rozrodczego

Zespół policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovaries syndrome*) jest zaburzeniem hormonalnym cechującym się zmianą w morfologii jajników, zaburzeniami owulacji oraz hiperandrogenizmem. Nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej u pacjentek z PCOS wyrażonej jako zwiększenie obwodu talii wiąże się ze zwiększonym stężeniem androgenów w surowicy. Redukcja masy ciała powoduje poprawę insulinowrażliwości, zaburzeń hormonalnych oraz owulacji⁸⁸. Ciąża u kobiet z nadmierną masą ciała wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań w trakcie trwania ciąży oraz przy porodzie. U otyłych kobiet częściej stwierdza się takie zaburzenia, jak cukrzyca ciężarnych, makrosomia płodu oraz nieprawidłowe jego ułożenie⁸⁹. U mężczyzn otyłość centralna przyczynia się do rozwoju problemów z erekcją oraz bezpłodności. Badania wykazały występowanie tych zaburzeń niezależnie od innych czynników ryzyka. Zaobserwowano również, że spadek BMI związany jest z poprawą funkcji seksualnych^{90,91}.

1.4.9. Choroby nowotworowe

Zaobserwowano również związek otyłości z rozwojem niektórych nowotworów, w tym pęcherzyka żółciowego, przełyku, tarczycy, nerek, macicy, jelita grubego i piersi. Zależność tę potwierdziły badania, które wykazały spadek zachorowalności oraz

śmiertelności z powodu chorób nowotworowych po redukcji masy ciała. Związek otyłości z nowotworami macicy i piersi przypisuje się zwiększonemu stężeniu estrogenów produkowanych przez tkankę tłuszczową, które obserwuje się u otyłych kobiet^{92,93}.

1.4.10. Choroba zwyrodnieniowa stawów

Nadmierna masa ciała ma udowodniony związek z rozwojem choroby zwyrodnieniowej stawów. Badania potwierdzają, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwinięcia tej choroby. Liczne obserwacje wykazały również, że redukcja masy ciała wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania zmian w układzie kostno-stawowym. Klasycznym wytłumaczeniem dla tych zaburzeń jest zwiększone obciążenie stawów na skutek zwiększonej masy ciała⁹². Zaobserwowano jednak zmiany w stawach nie poddanych obciążeniom, co wysuwa przypuszczenie, że w rozwoju tych powikłań biorą również udział czynniki niemechaniczne. Coraz więcej badań sugeruje, że choroba zwyrodnieniowa stawów jest chorobą ogólnoustrojową wynikającą z zaburzonego wydzielania adipokin, takich jak adiponektyna, wisfatyna i rezystyna⁹⁴.

1.5. Tkanka tłuszczowa jako organ endokrynnny

Ostatnie dwie dekady zmieniły znacząco postrzeganie tkanki tłuszczowej głównie w aspekcie magazynu energetycznego organizmu. Liczne badania ujawniły intensywną aktywność wydzielniczą zachodzącą we wszystkich komórkach wchodzących w skład tkanki tłuszczowej⁹⁵. Obecnie uznaje się, że tkanka tłuszczowa jest złożonym organem biorącym udział w regulacji procesów endokrynnnych, metabolicznych oraz funkcjonowania układu immunologicznego. Komórki tkanki tłuszczowej odpowiedzialne są za sekrecję licznych cytokin nazywanych adipocytokinami lub adipokinami, działających na poziomie autokrynnym, parakrynnym oraz endokrynnym⁹⁶. W warunkach prawidłowych adipokiny zaangażowane są w szereg funkcji m.in. regulację apetytu i uczucia sytości, metabolizm lipidów i glukozy, wrażliwość na insulinę oraz wpływ na wartości ciśnienia tętniczego. Na poziomie tkanki tłuszczowej adipokiny odpowiadają za regulację adipogenezy, czyli różnicowania komórek prekursorowych do dojrzałych adipocytów, napływ komórek układu immunologicznego do tkanki tłuszczowej oraz funkcję samych adipocytów⁹⁷. Długotrwały nadmiar tkanki tłuszczowej

proceedzi do rozwoju tzw. adiposopatii - stanu, w którym komórki tkanki tłuszczowej produkują zwiększoną ilość adipokin, a także nasileniu ulega chemotaksja komórek układu odpornościowego. W rezultacie w obrębie elementów tkanki tłuszczowej powstaje proces zapalny o niskim nasileniu, który zaburzając fizjologiczne procesy w całym organizmie prowadzi do rozwinięcia powikłań⁹⁸.

Od czasu odkrycia w 1994 roku przez Friedmana i wsp. leptyny - białka wytwarzanego przez adipocyty⁹⁹, zidentyfikowano kilkadziesiąt nowych substancji uwalnianych przez tkankę tłuszczową, a ich liczba stale wzrasta. Do tzw. klasycznych adipokin, których działanie zostało stosunkowo dobrze poznane zalicza się leptynę, adiponektynę, Il-6 (ang. *interleukin-6*, interleukina 6) i TNF- α (ang. *tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy nowotworów α). Leptyna, produkowana w adipocytach, bierze udział w kontrolowaniu wzrostu, metabolizmu oraz apetytu. Działając na receptory znajdujące się w podwzgórzcu hamuje uczucie głodu poprzez zmniejszenie wydzielania neuropeptydu Y. Leptyna wiąże się również receptorami w wielu tkankach, m.in. tkance tłuszczowej, wątrobie, trzustce i wątrobie, nasilając spalanie tłuszczów oraz zmniejszając wrażliwość na insulinę i jej wydzielanie w trzustce⁹⁷.

Adiponektyna produkowana jest głównie w tkance tłuszczowej, jednak jej ekspresję zaobserwowano również w komórkach mięśnia sercowego oraz mięśni szkieletowych. Stężenie adiponektyny jest odwrotnie proporcjonalne do BMI oraz ilości VAT. Jest to adipokina o działaniu ochronnym - zmniejsza insulinoooporność, przeciwdziała miażdżycy, zmniejsza stan zapalny i przeciwdziała stłuszczeniu wątroby. Badania wykazały również pozytywny wpływ adipokonektyny na zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych¹⁰⁰.

Il-6 jest cytokiną o działaniu prozapalnym, jednak wykazuje również szereg innych aktywności zależnie od tkanki, na którą oddziałuje. Większość krążącej Il-6 produkowana jest przez komórki układu odpornościowego, jednak jej ekspresja została potwierdzona również w tkance tłuszczowej. Niektóre z efektów tej cytokiny to: nasilenie wytwarzania energii poprzez spalanie glukozy i tłuszczów w tkance mięśniowej podczas wysiłku, efekt termogeniczny poprzez działanie na ośrodek termoregulacji w mózgu oraz brunatną tkankę tłuszczową, zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę, zmniejszenie wydzielania TNF- α oraz nasilenie procesu lipolizy w tkance tłuszczowej¹⁰¹¹⁰².

Spośród nowo odkrytych adipokin wymienić można rezystynę, wisfatynę, omentynę, adipolinę, białko wiążące retinol typu 4 (RBP-4, ang. *retinol binding protein 4*), dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4, ang. *dipeptyl peptidase-4*), apelinę oraz waspinę. Ich

rola oraz mechanizm działania w przebiegu otyłości nadal pozostają obiektem intensywnych badań¹⁰³.

2. Waspina

2.1. Charakterystyka adipocytokiny

Waspina jest adipocytokiną należącą do rodziny inhibitorów proteaz serynowych, zwanych inaczej serpinami (Vaspin - visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor; Serpin A12). Dotychczas opisano około 500 serpin. Gen kodujący waspinę, nazwany *OL-64*, zlokalizowany jest na ramieniu długim chromosomu 14 (14q32.13). Waspina jest białkiem o masie cząsteczkowej 45,2 kDa, zbudowanym z 395 aminokwasów. Z podobnej liczby aminokwasów, odpowiednio 394 i 392 zbudowana jest waspina u myszy i szczurów. Adipocytokina ta została po raz pierwszy wykryta w 2005 roku przez Hida i wsp. w tkance tłuszczowej trzewnej szczurów szczepu Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) stanowiących model zwierzęcy otyłości brzusznej i cukrzycy typu 2¹⁰⁴. U ludzi głównym źródłem waspiny jest tkanka tłuszczowa trzewna, a także w mniejszym stopniu podskórna. Ekspresję waspiny wykazano także w błonie śluzowej żołądka, wątrobie, trzustce, skórze, komórkach frakcji podścieliska naczyń oraz płynie mózgowo-rdzeniowym. U myszy obserwowano również wydzielanie waspiny w podwzgórze. Stwierdzono zależność między podwyższonym poziomem mRNA waspiny w komórkach tkanki tłuszczowej oraz jej podwyższonym stężeniem w surowicy a występowaniem takich zaburzeń jak otyłość, cukrzyca typu 2 oraz insulinooporność. Obserwowano różnicę stężenia waspiny w surowicy kobiet i u mężczyzn bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. U kobiet stężenie waspiny jest średnio 2,5 razy większe niż u mężczyzn¹⁰⁵. Podobną zależność stwierdzono w przypadku dzieci¹⁰⁶.

Wydzielanie waspiny podlega rytmowi dobowemu oraz zależne jest od przyjmowanego pokarmu. Najwyższe stężenie tej adipokiny stwierdza się rano, na czczo. Maleje ono natomiast dwie godziny po posiłku. Przy regularnych posiłkach w ciągu dnia zaobserwowano cykliczny wzrost stężenia waspiny przed i spadek po posiłkach oraz stopniowy wzrost stężenia w godzinach nocnych, niespodziewane podanie posiłku wiąże się natomiast z obniżeniem stężenia waspiny. Postuluje się, że za mechanizm ten odpowiedzialny jest związek waspiny z insuliną w surowicy¹⁰⁷.

2.2. Sugerowany mechanizm działania

Serpiny hamują proteazy serynowe poprzez mechanizm zwany "samobójczym wabikiem". Działa on na zasadzie pułapki kinetycznej - serpina ekspozuje pętlę reaktywną docelowej proteazy wiążąc ją i inaktywując. Powiązanie takie może być stabilne przez długi czas. Może również indukować proteolizę inaktywowanego białka pozostawiając serpinę bez dalszych zdolności katalitycznych¹⁰⁸.

Dokładne mechanizmy kontrolujące wydzielanie waspiny nie zostały jak dotychczas poznane. Podobnie jej mechanizm działania oraz cząsteczki docelowe. Heiker i wsp. wykazali w badaniu *in vitro* rolę waspiny w hamowaniu aktywności kalikreiny-7 - proteazy odpowiedzialnej m.in. za degradację insuliny¹⁰⁹. Autorzy przeprowadzili również badanie na modelu zwierzęcym (otyłe myszy db/db oraz szczupłe C57BL/6), podając myszom rekombinowaną waspinę. Uzyskano wzrost stężenia insuliny bez zwiększenia jej wydzielania, a także poprawę insulinowrażliwości. Autorzy badania zaproponowali hamowanie kalikreiny-7 jako mechanizm leżący u podłoża uwrażliwiającego na insulinę działania waspiny. Ulbricht i wsp. stwierdzili również w niedawnym badaniu reakcję waspiny z kalikreina-14¹¹⁰. W innym badaniu tego samego autora zaobserwowano, że waspina w płynie pozakomórkowym wykazuje wysokie powinowactwo do heparyny. Wiązanie waspiny z heparyną powoduje wzmożenie jej aktywności proteolitycznej¹¹¹. Obie kalikreiny biorą udział w procesie złuszczenia naskórka. Zaburzenia aktywności proteolitycznej w naskórku, w szczególności kalikreiny-7, są przyczyną wielu chorób zapalnych skóry, takich jak łuszczyca, czy zespół Nethertona¹¹²⁻¹¹⁴. Ekspresja waspiny w skórze, szczególnie u pacjentów otyłych, oraz jej wpływ na aktywność proteolityczną wymienionych enzymów jest w ostatnim czasie przedmiotem badań nad chorobami zapalnymi skóry¹¹⁵. Interesujące wyniki uzyskał Zieger i wsp. w badaniu na modelu zwierzęcym. Autorzy inaktywowali gen dla kalikreiny-7 w tkance tłuszczowej u badanych myszy, a następnie włączyli dietę bogatotłuszczową. Zaobserwowano mniejszy ogólny przyrost masy ciała, poprawę insulinowrażliwości, spadek stężenia leptyny w surowicy oraz zmniejszenie stanu zapalnego w tkance tłuszczowej¹¹⁶. Niedawno opublikowana praca Tindall C. i wsp. dostarczyła kolejnych informacji o mechanizmie działania waspiny. W badaniu stwierdzono wysokie powinowactwo waspiny do fosforanu fosfatydyloinozytolu (PtdInsP, ang. *monophosphorylated phosphatidylinositol phosphate*) i polifosforanu złożonego z 45 reszt fosforanowych (polyP₄₅, ang. *polyphosphate 45*) w błonie

komórkowej. Wiązanie z PtdInsP nie wpływało na aktywność waspiny. Z kolei wiązanie z polyP₄₅ wywierało efekt podobny do opisanego wcześniej połączenia z heparyną i wzmacniało aktywację waspiny. Polifosforany wykazują efekt prokoagulacyjny oraz prozapalny, mogą więc mieć znaczenie w obserwowanym udziale waspiny w regulacji tych procesów¹¹⁷.

W badaniach wpływu waspiny na śródbłonek naczyniowy wykazano jej efekt przeciwzapalny poprzez regulację ekspresji genów. Waspina hamuje syntezę adipokin prozapalnych, m.in. rezystyny, leptyny i TNF- α zarówno w VAT, jak i SAT¹¹⁸. Badanie z użyciem ludzkich komórek śródbłonka żyły pępowinowej (HUVEC, ang. *human umbilical vein endothelial cells*) pozwoliło zaobserwować pozytywny wpływ waspiny na biodostępność tlenu azotu poprzez aktywację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, jak również dimetylaminohydrolazy dimetylargininy II (DDAH II, ang. *dimethylarginine dimethylaminohydrolase II*) - enzymu odpowiedzialnego za rozkład asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA, ang. *asymmetric dimethylarginine*). ADMA jest inhibitorem syntazy tlenu azotu oraz znanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych¹¹⁹. W badaniu z użyciem ludzkich komórek śródbłonka aorty (HAEC, ang. *human aortic endothelial cells*) badacze zaobserwowali zmniejszenie indukowanej przez TNF- α aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B*), a także obniżoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*, międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1), VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*, cząsteczka adhezyjna-1 śródbłonka naczyniowego), E-selektyny i MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*, białko chemotaktyczne monocytów 1)¹²⁰. Stwierdzono także hamujący wpływ na indukowaną przez TNF- α ekspresję cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 w komórkach mięśni gładkich naczyń poprzez zmniejszenie ilości powstałych reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*) oraz zahamowanie aktywacji NF- κ B i kinazy białkowej C (PKC, ang. *protein kinase C*) biorących udział w modulowaniu stanu zapalnego¹²¹. Nie wszystkie doniesienia potwierdzają jednak powyższe obserwacje¹²².

2.3. Możliwe znaczenie kliniczne waspiny

Dotychczasowe badania, choć nieliczne, wydają się sugerować ochronną rolę waspiny u pacjentów z otyłością. Jednak z uwagi na niewyjaśniony dotąd mechanizm

działania waspiny interpretacja prezentowanych w literaturze wyników nie jest jednoznaczna.

Badania dotyczące waspiny opisują związek stężenia waspiny z nadmierną masą ciała. Stwierdzono dodatnią korelację między ekspresją waspiny w trzewnej tkance tłuszczowej a masą ciała, wskaźnikiem BMI oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej. Natomiast ekspresja w białej tkance tłuszczowej związana była ze wzrostem WHR oraz stężeniem insuliny na czczo. Wysokie stężenia waspiny obserwowano u pacjentów z otyłością oraz insulinoopornością. U osób szczupłych nie wykryto ekspresji waspiny w tkance tłuszczowej, co potwierdza postulowane powiązanie zwiększonej ekspresji waspiny z nadmiarem tkanki tłuszczowej. Spadek stężenia waspiny obserwowany był po redukcji masy ciała^{103,123–126}.

Hipoteza dotycząca ochronnej funkcji waspiny zaproponowana została w 2005 roku, kiedy Hida i wsp. podali rekombinowaną waspinę otyłym szczurom uzyskując poprawę insulinowrażliwości¹¹⁸. Inne badanie, również na modelu zwierzęcym, wykazało ponadto spadek apetytu oraz poziomu glikemii po podaniu egzogennej waspiny^{104,127}.

Ciekawy aspekt stanowią badania oceniające wpływ wysiłku fizycznego na stężenie waspiny. Badania potwierdzają dodatnią korelację stężenia waspiny z wartością BMI, HOMA-IR (ang. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) oraz stężeniem insuliny. Niski poziom wydolności fizycznej wiąże się z wyższym stężeniem waspiny w surowicy u pacjentów z otyłością. Zależności takiej nie obserwowano u osób szczupłych. Wyższe stężenia waspiny u tych pacjentów wynikają najprawdopodobniej z nasilonej insulinooporności. Barzegari i wsp. przeprowadzili badanie na 30 mężczyznach z cukrzycą typu 2. Połowa pacjentów poddana była regularnej aktywności fizycznej składającej się z ćwiczeń oporowych. Po ośmiotygodniowej obserwacji zaobserwowano istotny spadek stężenia waspiny w grupie poddanej aktywności fizycznej¹²⁸. Wyniki te są sprzeczne z wynikami badania Youn i wsp., którzy zaobserwowali wzrost stężenia waspiny u pacjentów z cukrzycą typu 2 po czterotygodniowym okresie regularnej aktywności fizycznej. Powyższe badanie wykazało również ujemną korelację stężenia waspiny z poziomem wydolności fizycznej¹⁰⁶. Należy dodatkowo zauważyć, że w pierwszym badaniu wysiłek miał charakter oporowy, natomiast w drugim – aerobowy.

Handisurya i wsp. przebadali 33 pacjentów poddanych chirurgicznemu leczeniu bariatrycznemu metodą Roux-en-Y. Po rocznej obserwacji stwierdzono istotny spadek stężenia waspiny w surowicy, z jednoczesnym obniżeniem BMI, stężenia leptyny, insuliny i peptydu C oraz hemoglobiny glikowanej i wskaźnika HOMA-IR. Zmiany

stężenia waspiny były dodatnio skorelowane ze stężeniem insuliny, peptydu C, leptyny oraz z hemoglobina glikowaną i HOMA-IR¹²⁹. Podobny spadek stężenia waspiny, a także spadek BMI i obwodu talii zaobserwowali Golpaie i wsp. u 30 pacjentów poddanych laparoskopowym zabiegom restrykcyjnym już po 6 tygodniach od operacji. Nie zanotowano jednak spadku stężenia insuliny, glikemii ani wskaźnika HOMA-IR¹³⁰.

Badania dotyczące stężenia waspiny u kobiet w ciąży są nieliczne i dostarczają sprzecznych ustaleń. Fizjologicznie w okresie ciąży dochodzi do stopniowego narastania insulinooporności aż do momentu porodu, a następnie normalizacji wrażliwości na insulinę w okresie poporodowym. Badanie stężenia waspiny w surowicy z rozwojem cukrzycy ciążowej wykazało stopniowe obniżanie stężenia tej adipokiny od 2. trymestru aż do rozwiązania niezależnie od wystąpienia zaburzeń węglowodanowych¹³¹. U kobiet z nadmiernym przyrostem masy ciała w ciąży zaobserwowano obniżone stężenie waspiny w surowicy¹³².

Badanie związku waspiny ze stosowaną dietą w populacji Serbów łuzickich nie wykazało zmian w stężeniu tej adipokiny w trakcie głodzenia, stosowania diety restrykcyjnej oraz objadania się¹³³.

U pacjentów z otyłością i insulinoopornością, jednak bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, stwierdzono występowanie dodatniej zależności pomiędzy poziomem ekspresji waspiny zarówno w VAT, jak i SAT, a wartościami BMI i procentową zawartością tkanki tłuszczowej. Zależności takiej nie obserwowano u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2. Wyższy poziom hemoglobiny glikowanej związany był z wyższym stężeniem waspiny. Zależność ta była odwrotna dla insuliny oraz wskaźnika HOMA-IR¹⁰⁶. Co istotne, chorzy, u których stwierdzono powikłanie cukrzycy w postaci mikroangiopatii mieli niskie stężenia waspiny w surowicy. Dane te wydają się potwierdzać teorię ochronnej funkcji waspiny, której stężenie wydaje się zwiększać wraz ze wzrostem masy ciała i nasileniem zaburzeń metabolicznych aż do momentu "wyczerpania", w którym dochodzi do rozwoju powikłań w postaci jawnej cukrzycy lub zmian naczyniowych. Waspina zwiększa ekspresję adiponektyny oraz białka błonowego GLUT-4 przyczyniając się do poprawy wrażliwości na insulinę¹¹⁸. Prawdopodobne jest również, że substratem dla waspiny jest proteaza biorąca udział w degradacji cząsteczki wykazującej bezpośredni lub pośredni efekt obniżający poziom glukozy i uwrażliwiający tkankę tłuszczową na insulinę.

Doniesienia dotyczące roli waspiny w rozwoju i nasileniu chorób sercowo-naczyniowych nie są jednoznaczne. W niedawno przeprowadzonym badaniu

zaobserwowano dodatnią korelację stężenia waspiny z PWV jako markerem zwiększonej sztywności naczyń u kobiet w okresie pomenopauzalnym¹³⁴. Stężenie waspiny jest ponadto pozytywnie skorelowane z grubością kompleksu intima-media oraz stężeniem hsCRP w surowicy¹³⁵. Paradoksalnie zaobserwowano niższe stężenie waspiny u pacjentów ze stwierdzoną chorobą naczyń wieńcowych¹³⁶. Stężenie waspiny spada wraz z nasileniem choroby wieńcowej. Pacjenci poddani terapii statyną wykazywali większe stężenia, niż pacjenci nieleczeni¹³⁷. Niskie stężenie waspiny zaobserwowano u pacjentów po przebytym zawale serca mięśniowego. Pacjenci z niższym stężeniem waspiny mają również większe ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Postuluje się, że waspina może być niezależnym czynnikiem prognostycznym choroby wieńcowej¹³⁸. U pacjentów z miażdżycą tętnic szyjnych po przebytym udarze niedokrwinnym mózgu stwierdzono mniejsze stężenie waspiny w porównaniu z pacjentami z bezobjawową miażdżycą. W badaniu tym nie zaobserwowano jednak zależności stężenia waspiny i nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych¹³⁹. Wykazano również ekspresję waspiny w komórkach tkanki tłuszczowej osierdza u mężczyzn¹⁴⁰.

Związek waspiny z występowaniem podwyższonego ciśnienia tętniczego również nie jest jednoznaczny. Zaobserwowano istotnie niższe stężenie waspiny u pacjentów z wyższymi wartościami SBP¹³⁶. Co interesujące, wykazano istotną pozytywną korelację stężenia waspiny z wartościami DBP¹⁴¹. Czterotygodniowa terapia waspiną przeprowadzona na modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego wykazała zahamowanie wzrostu SBP oraz zmniejszenie grubości ściany naczyń prawdopodobnie poprzez zmniejszenie indukowanego przez TNF- α wytwarzania ROS¹⁴². Z kolei badanie na otyłych ludziach zarówno z cukrzycą typu 2, jak i prawidłową gospodarką węglowodanową nie wykazały związku waspiny z występowaniem podwyższonego ciśnienia tętniczego¹⁴³.

Zwiększone stężenie waspiny zaobserwowano również u pacjentów z rozpoznanym rakiem wątrobowokomórkowym. Ekspresja tej adipokiny była szczególnie zaznaczona u pacjentów z rakiem na podłożu zakażenia wirusem HCV. Nie było natomiast istotnej różnicy w zależności od nasilenia marskości wątroby. Autorzy badania sugerują zwiększenie stężenia waspiny jako mechanizm kompensacyjny zwiększonej w przebiegu choroby podstawowej insulinooporności¹⁴⁴.

II. ZAŁOŻENIA PRACY

Epidemia otyłości stanowi obecnie nie tylko jeden z kluczowych problemów zdrowotnych w krajach rozwiniętych, lecz również rosnący problem w przypadku krajów rozwijających się. Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie typu trzewnego, związany jest z rozwojem wielu poważnych zaburzeń, takich jak insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, czy miażdżyca. Łączy się także z istotnie wyższym ryzykiem przedwczesnego zgonu. Na przestrzeni ostatnich lat zwrócono szczególną uwagę na rolę tkanki tłuszczowej jako organu endokrynnego. Liczne prace udowodniły udział produkowanych przez tkankę tłuszczową adipokin, takich jak leptyna, adiponektyna i rezystyna, w rozwoju powikłań otyłości. Waspina jest odkrytą w 2005 roku adipokiną, o której nadal wiadomo stosunkowo niewiele. Adipokina ta produkowana jest u człowieka głównie w trzewnej tkance tłuszczowej, jednak jej ekspresję wykryto również w wątrobie, trzustce, błonie śluzowej żołądka i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dotychczas opublikowane badania wciąż nie pozwalają określić jednoznacznie mechanizmu oraz efektów działania waspiny. Wiele z opisywanych wyników jest niejednoznacznych lub wzajemnie sprzecznych. Brak poznanego mechanizmu działania oraz związków przyczynowo-skutkowych tej adipokiny znacząco utrudnia interpretację uzyskanych wyników. Opisane hamowanie aktywności kalikreiny-7 tylko częściowo tłumaczy obserwowane zależności. Większość autorów sugeruje jednak rolę waspiny jako adipocytokiny o działaniu ochronnym. Jej pozytywny wpływ na gospodarkę węglowodanową oraz inne cytokiny sugeruje, że w przyszłości może stanowić istotne narzędzie w walce z otyłością i jej powikłaniami. Z uwagi na niekorzystne dla zdrowia następstwa otyłości konieczne jest podjęcie działań mogących im potencjalnie przeciwdziałać. Celem niniejszej pracy jest ocena stężenia waspiny w surowicy u pacjentów z otyłością, a także korelacji stężenia tej adipokiny z wybranymi parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi, zapalnymi oraz sztywnością naczyń i wartościami ciśnienia tętniczego, co może pozwolić lepiej zrozumieć mechanizm jej działania oraz ewentualną rolę w terapii otyłości i jej powikłań.

III. CELE PRACY

1. Ocena stężenia waspiny u pacjentów z otyłością.
2. Poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniami waspiny a wybranymi parametrami antropometrycznymi.
3. Ocena korelacji pomiędzy stężeniami waspiny a wybranymi parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej u pacjentów z otyłością.
4. Poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniami waspiny a stopniem nasilenia subklinicznego stanu zapalnego w surowicy krwi oraz sztywności naczyń.
5. Ocena zależności pomiędzy stężeniami waspiny a wartościami ciśnienia tętniczego w badanej populacji

IV. MATERIAŁ I METODY

1. Badana populacja

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, nr 324/14 z dnia 3 kwietnia 2014 r. W badaniu udział wzięli pacjenci Poradni Zaburzeń Metabolicznych Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Wszyscy pacjenci uzyskali ustną oraz pisemną informację o celu i zasadach badania. Udział w badaniu był dobrowolny.

Kryteria włączenia do badania:

- otyłość ($BMI \geq 30 / \text{kg m}^2$)
- wiek: 18-65 lat
- stabilna masa ciała w ostatnim miesiącu $\pm 3\text{kg}$
- zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia z badania:

- wtórna postać otyłości
- cukrzyca typu 2
- nieprawidłowo kontrolowane nadciśnienie tętnicze
- klinicznie jawna choroba o podłożu miażdżycowym
- przewlekła choroba nerek
- klinicznie istotne zaburzenia funkcji wątroby
- ostry lub przewlekły klinicznie jawny proces zapalny
- choroba nowotworowa
- nadużywanie alkoholu
- palenie papierosów
- stosowanie antykoncepcji doustnej lub hormonalnej terapii zastępczej
- ciąża

2. Metodyka badania

Po zakwalifikowaniu pacjenta do badania na podstawie wyżej wymienionych kryteriów, u każdej osoby zostały przeprowadzone badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz badania dodatkowe zgodnie z opisanymi niżej procedurami.

2.1. Badania podmiotowe

Zebrano szczegółowy wywiad dotyczący zdiagnozowanych chorób przewlekłych, aktualnego stanu zdrowia i ewentualnych dolegliwości. Przeprowadzono analizę dostępnej dokumentacji medycznej oraz przyjmowanych leków i suplementów diety.

2.2. Badanie przedmiotowe

2.2.1. Pomiar masy ciała, wzrostu oraz obwodów talii i bioder

Do pomiaru aktualnej masy ciała i wzrostu użyto wagi elektrycznej (z dokładnością pomiaru 0,1kg) i wzrostomierza RADWAG WPT 100/200 OW (*Radwag Wagi Elektroniczne, Radom, Polska*). Wszystkim osobom badanym dokonano pomiarów rano, na czczo, bez obuwia, w białym.

Obwód talii oceniano z wykorzystaniem standaryzowanej miary lekarskiej. Obwód talii mierzono w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego i górnym brzegiem kości biodrowej. Obwód bioder mierzono na wysokości krętarzy większych. Wyżej wymienione pomiary określono z dokładnością do 0,5cm.

2.2.2. Pomiar wskaźnika BMI

Wskaźnik masy ciała BMI obliczono ze wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost (m}^2\text{)}$$

2.2.3. Analiza składu masy ciała

Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie została oceniona metodą bioimpedancji elektrycznej przy użyciu aparatu Bioscan 920-2 (*Maltron International Ltd, Rayleigh, UK*).

2.2.4. Pomiar ciśnienia tętniczego

Ciepłota tętnicze zmierzono zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego⁸², za pomocą ciśnieniomierza firmy Omron model 705IT (*Omron Corporation™, Kyoto, Japan*). U każdej osoby przeprowadzono 3 pomiary z zachowaniem dwuminutowego odstępu czasowego i w pozycji siedzącej. Zastosowano odpowiednio dobrany mankiet (standardowy o szerokości 13 cm i długości 35 cm i odpowiednio szerszy dla osób o obwodzie ramienia >32 cm). Mankiet zakładany był na wysokości serca. Na podstawie uzyskanych wartości z 3 pomiarów, obliczono średnie ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe krwi.

2.2.5. Ocena wskaźnika sztywności naczyń

Ocenę wskaźnika sztywności naczyń przeprowadzono przy użyciu nieinwazyjnej metody fotopletyzmografii za pomocą aparatu Pulse Trace PCA2 (*Micro Medical, Rochester, UK*) - aparat zakupiony ze środków uniwersyteckich i wykorzystywany jedynie do badań naukowych. Pomiarów dokonano u pacjentów w pozycji leżącej przy użyciu czujnika umieszczonego na palcu wskazującym. Badanie wykonywane było w gabinecie w temperaturze otoczenia ok. 21°C. Wykonywano 3 pomiary w odstępie 30-45 sekund, a z uzyskanych wyników wyliczano wartość średnią.

2.3. Badania biochemiczne

Od wszystkich uczestników badania pobrano 5ml krwi na czczo (po 12 godzinach od ostatniego posiłku). U kobiet w okresie rozrodczym krew pobierano we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego. Po odwirowaniu krwi otrzymaną surowicę przechowywano w temperaturze -80°C do czasu wykonania analiz. W obu grupach

oznaczono stężenia glukozy, insuliny, TG, cholesterolu całkowitego (TCH, ang. *total cholesterol*) oraz frakcji LDL (ang. *low-density lipoprotein*, lipoproteiny o niskiej gęstości) i frakcji HDL. Oznaczono stężenia wysokoczułego białka C-reaktywnego (hsCRP, ang. *high sensitivity C-reactive protein*) oraz Il-6.

- Stężenie waspiny w surowicy krwi oznaczano przy wykorzystaniu gotowego zestawu odczynników QY-E02112 Human Visceral adipose-specific serine protease inhibitor (vaspin) ELISA Kit (Qayee-Bio, Shanghai, China). Wykorzystany test oparty jest o jednostopniową metodę "kanapkową" metody immunoenzymatycznej ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Poszczególne etapy procedury wyglądały następująco:
 - Przygotowano odpowiednio:
 - a) studzienki kontrolne - bez dodawania próbek ani peroksydazy chrzanowej (HRP, ang. *horseradish peroxidase*)
 - b) studzienki standardowe - 50µl roztworu standardowego
 - c) studzienki z próbkami badanymi - 40µl rozcieńczalnika i 10µl badanej surowicy uzyskując pięciokrotne rozcieńczenie
 - Do studzienek b) i c) dodano HRP. Płytkę zamknięto i lekko wstrząsnęto, a następnie inkubowano przez 60 min w temp. 37°C.
 - Po wylaniu nadmiaru płynu płytki opłukano roztworem myjącym mieszając i wstrząsając przez 30 sekund, a następnie wylano roztwór myjący i osuszono płytkę. Ten krok powtórzono pięciokrotnie.
 - Dodano 50µl roztworu A chromogenu do każdej ze studzienek, a następnie 50µl roztworu B chromogenu. Płytkę delikatnie wstrząsnęto i inkubowano przez 10 min w temp. 37°C bez dostępu światła.
 - Wstrzymanie reakcji poprzez dodanie 50µl roztworu hamującego do każdej ze studzienek.
 - Pomiaru produktów barwnych dokonywano w ciągu 15 min od dodania roztworu hamującego, metodą spektrofotometryczną przy długości fali 450nm przy użyciu czytnika mikropłytek
- Glikemia na czczo – oznaczenie glukozy w osoczu krwi żyłnej zostało wykonane metodą enzymatyczną przy użyciu testów komercyjnych z zastosowaniem wartości referencyjnych:

prawidłowa glikemia na czczo: $< 5,6$ mmol/l

nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG): $5,6 - 6,9$ mmol/l

cukrzyca: $\geq 7,0$ mmol/l

- Parametry gospodarki lipidowej – stężenie TCH, jego frakcji LDL i HDL oraz TG przeprowadzono metodą enzymatyczną przy użyciu testów komercyjnych z zastosowaniem wartości referencyjnych:

TCH: $3,6-5,2$ mmol/l

HDL Cholesterol: $0,9-1,8$ mmol/l dla mężczyzn i $1,0-2,1$ mmol/l dla kobiet

LDL cholesterol: $0-3,6$ mmol/l

TG: $0,3-1,7$ mmol/l

- Insulina - do oznaczenia stężenia insuliny wykorzystano metodę immunoenzymatyczną INS-ELISA (*DIAsource ImmunoAssays® S.A., Louvain-la-Neuve, Belgium*)
- Do oceny insulinooporności wykorzystano metodę pośrednią poprzez wyliczenie wskaźnika HOMA-IR zgodnie ze wzorem:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{stężenie w surowicy insuliny na czczo } [\mu\text{IU/ml}] \times \text{stężenie w surowicy glukozy na czczo } [\text{mmol/l}]}{22,5}$$

Jako rozpoznanie insulinooporności przyjęto wartości $>2,5$.

- hsCRP - stężenie hsCRP w surowicy oznaczono z wykorzystaniem gotowego zestawu odczynników Human high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) ELISA Kit (*Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd, Shanghai, China*) metodą "kanapkową" ELISA.
- Il-6 - stężenie ludzkiej Il-6 w surowicy oznaczono przy wykorzystaniu gotowego zestawu QY-E04262, Human Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit (*Qayee-Bio, Shanghai, China*) metodą "kanapkową" ELISA.

2.4. Analiza statystyczna

Rezultaty przedstawiano w postaci średniej $\pm$ odchylenie standardowe (SD, ang. *standard deviation*). Zgodność rozkładu parametrów z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Parametry wykazujące rozkład zgodny z normalnym w obu grupach porównano za pomocą testu t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. Zmienne niewykazujące zgodności z krzywą Gaussa porównano nieparametrycznym

testem Manna-Whitney'a. Do analizy korelacji zmiennych zgodnych z rozkładem normalnym użyto testu liniowej korelacji Pearsona. Test korelacji rang Spearmana wykorzystano do analizy parametrów nie wykazujących zgodności z rozkładem normalnym. Obliczenia statystyczne wykonano z użyciem programu Statistica PL v 10.0 (*StatSoft, Inc, 2011*). Przy analizie różnic między badanymi parametrami przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

3. Krytyka metody

Liczebność grup została ograniczona ze względów ekonomicznych oraz z powodu restrykcyjnych kryteriów włączenia do badania. Przy doborze kandydatów dokładano wszelkich starań, aby zróżnicowanie wiekowe było stosunkowo nieznaczne. Do badania kwalifikowano pacjentów poniżej 65 r.ż. z uwagi na spadek beztłuszczowej masy ciała i wrażliwości na insulinę, a także większe ryzyko wystąpienia chorób towarzyszących u osób starszych. Do grupy badanej włączono pacjentów z otyłością, ze stabilną masą ciała, bez jawnych powikłań lub chorób towarzyszących, jak np. cukrzyca.

Ze względów finansowych, a także organizacyjnych, niemożliwe było przeprowadzenie dodatkowych badań celem wykluczenia pełnego zakresu czynników mogących wpływać na wynik badania, takich jak m.in. subkliniczne zaburzenia hormonalne, czy miażdżyca. Z tego względu przy doborze kandydatów opierano się głównie na wywiadzie oraz dostępnej dokumentacji medycznej.

Przy analizie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie posłużono się metodą bioimpedancji elektrycznej, która jest uznaną metodą oceny wyżej wymienionych parametrów. Wykorzystanie tej metody pozwala jednak na określenie zawartości tkanki tłuszczowej bez określenia jej rozmieszczenia. Bardziej szczegółowe dane można by uzyskać wykorzystując metodę DEXA, jednak ze względu na wyższy koszt badania oraz mniejszą jego dostępność, a także większe zaangażowanie czasu badanych pacjentów, posłużono się dostępnym w Klinice urządzeniem Bioscan.

Do oceny insulinooporności wykorzystano powszechnie uznaną w badaniach naukowych metodę pośrednią z wykorzystaniem wskaźnika HOMA-IR, który wyliczono na podstawie uzyskanych wyników stężenia glukozy i insuliny w surowicy. Metoda ta ma pewne ograniczenia wynikające m.in. z pulsacyjnego wydzielania insuliny oraz wpływu innych czynników. Złotym standardem oceny insulinooporności jest metoda

klamry euglikemicznej, jednak jest to metoda inwazyjna, czasochłonna i powinna być przeprowadzona w warunkach szpitalnych. Badanie przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych, więc biorąc pod uwagę bezpieczeństwo i komfort badanych posłużono się metodą pośrednią.

Dokładniejszych informacji na temat wartości ciśnienia tętniczego u badanych pacjentów pozwoliłoby zastosowanie całodobowego pomiaru metodą Holtera. Metoda ta wymaga jednak zaangażowania w badanie dwóch kolejnych dni, co stwarzałoby istotny problem dla biorących udział w badaniu pacjentów, z których większość to osoby czynne zawodowo.

V. WYNIKI

Wstępnej rekrutacji poddano 117 pacjentów. Po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia do badania zakwalifikowano 66 pacjentów. W późniejszym etapie 6 pacjentów zrezygnowało lub zostało zdyskwalifikowanych z badania (3 pacjentów zrezygnowało z badania, 1 pacjent został zdyskwalifikowany ze względu na niewyrównane wartości ciśnienia tętniczego, 2 pacjentów zdyskwalifikowano z uwagi na brak współpracy). Ostatecznie w badaniu wzięło udział 60 pacjentów: grupę badaną stanowiło 40 pacjentów z otyłością, grupę kontrolną 20 zdrowych ochotników z prawidłową masą ciała. Grupa badana i grupa kontrolna były porównywalne w zakresie wieku i płci. Mediana wieku dla grupy badanej wynosiła 42 lata, natomiast dla grupy kontrolnej 35,5 roku. Charakterystykę obu grup przedstawiono w tabeli nr 2.

Tabela 2 Charakterystyka badanej populacji

	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
N	40	20	
Płeć (mężczyźni/kobiety)	20/20	10/10	
Wiek (lata)	43,3 ± 13,4	38,9 ± 14,7	0,1594
BMI (kg/m ²)	33,9 ± 2,7	23,53 ± 1,9	0,0001

n - liczebność, BMI- wskaźnik masy ciała, p - wartość p

5.1. Stężenie waspiny w surowicy w badanej populacji

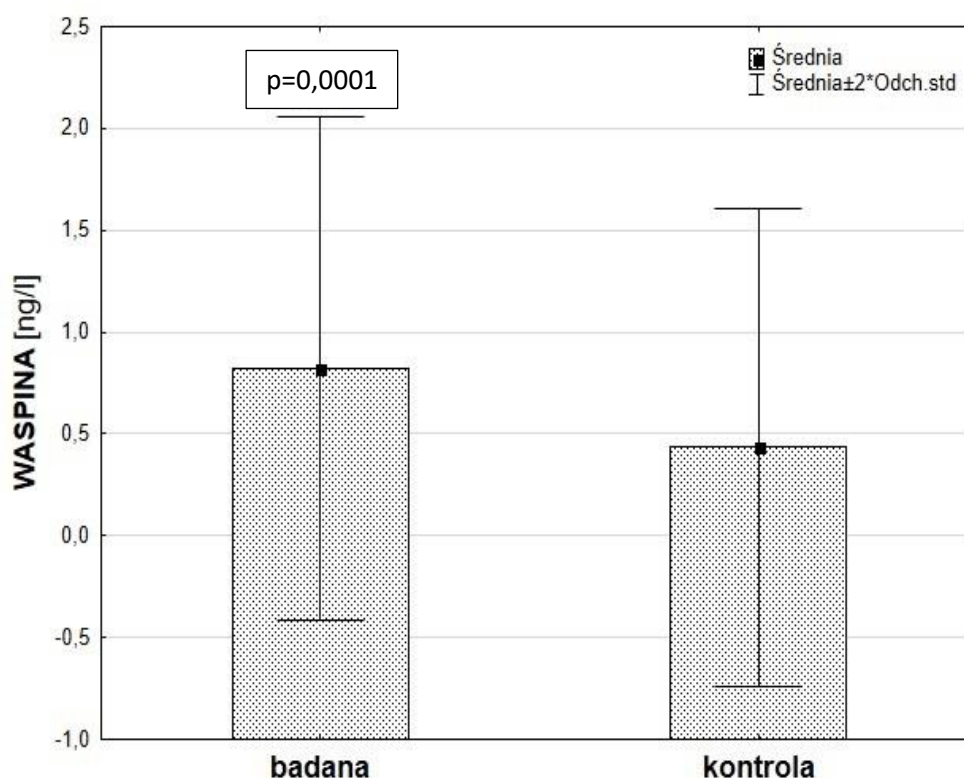
Stwierdzono statystycznie istotnie wyższe stężenie waspiny w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,0001$). Wartości średniego stężenia w grupie badanej i w grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli nr 3.

Tabela 3 Porównanie stężenia waspiny w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana n = 40 Średnia ± SD	Grupa kontrolna n = 20 Średnia ± SD	p
Waspina	0,82 ± 0,62	0,43 ± 0,59	0,0001

n - liczebność, *SD* - odchylenie standardowe, *p* - wartość *p* (test Manna-Whitney'a)

Wykres 1 Porównanie stężenia waspiny w grupie badanej i grupie kontrolnej



5.2. Ocena parametrów antropometrycznych w badanej populacji

W grupie badanej stwierdzono istotnie wyższe wartości masy ciała ($p=0,0001$), BMI ($p=0,0001$), obwodu talii ($p=0,0001$) i obwodu bioder ($p=0,0001$) oraz zawartości tkanki tłuszczowej wyrażonej zarówno procentowo ($p=0,0001$), jak i w kilogramach ($p=0,0001$). Średnie wartości powyższych parametrów $\pm$ SD przedstawiono w tabeli nr 4.

Tabela 4 Porównanie wartości parametrów antropometrycznych w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana n = 40 Średnia ± SD	Grupa kontrolna n = 20 Średnia ± SD	p
Masa ciała (kg)*	95,3 ± 8,8	70,13 ± 8,65	0,0001
BMI (kg/m²)**	33,9 ± 2,7	23,5 ± 1,9	0,0001
Obwód talii (cm)*	106,2 ± 10,5	80,4 ± 10,6	0,0001
Obwód bioder (cm)**	105,7 ± 12,9	92,3 ± 6,0	0,0001
%FAT*	35,4 ± 6,3	24,7 ± 5,7	0,0001
kgFAT**	35,1 ± 6,9	23,4 ± 5,7	0,0001

n - liczebność, *SD* - odchylenie standardowe, *BMI* wskaźnik masy ciała, *WHR* - wskaźnik talia-biodro, %FAT - procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, kgFAT - zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie wyrażona w kilogramach, *p* - wartość *p*, * - parametry, dla porównania których użyto testu *t*-Studenta, ** - parametry, dla porównania których użyto testu *Manna-Whitney'a*

5.3. Korelacja między stężeniem waspiny a wybranymi parametrami antropometrycznymi w badanej populacji

Analizując zależności w obu grupach wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem waspiny a masą ciała ($p=0,0003$), BMI ($0,0000$), obwodem talii ($p=0,0001$) oraz zawartością tkanki tłuszczowej wyrażoną zarówno procentowo ($p=0,0000$), jak i w kilogramach ($p=0,0000$).

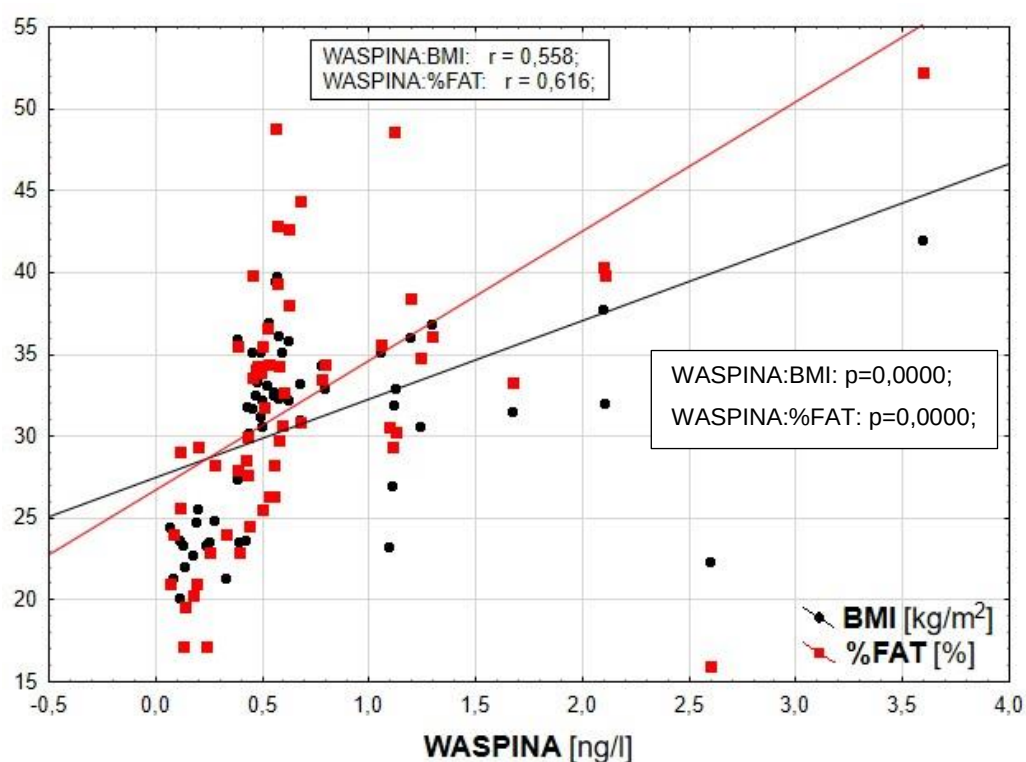
Wyniki przedstawiono w tabeli nr 5 oraz na wykresach nr 5 i 6.

Tabela 5 Korelacje między stężeniem waspiny a parametrami antropometrycznymi w badanej populacji

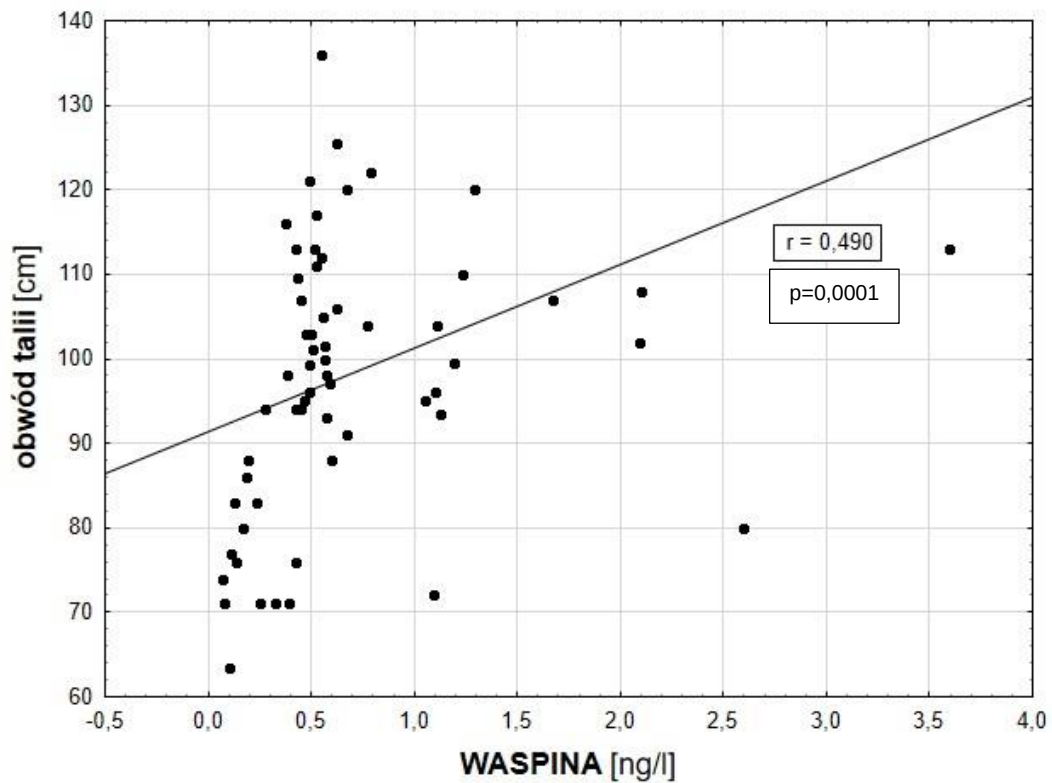
n=60	współczynnik korelacji	p
Waspina vs masa ciała	0,452	0,0003
Waspina vs BMI	0,558	0,0000
Waspina vs obwód talii	0,490	0,0001
Waspina vs obwód bioder	0,232	0,0741
Waspina vs %FAT	0,616	0,0000
Waspina vs kgFAT	0,507	0,0000

BMI wskaźnik masy ciała, WHR - wskaźnik talia-biodro, %FAT - procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, kgFAT - zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie wyrażona w kilogramach, p – wartość p

Wykres 2 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a wskaźnikiem BMI i procentową zawartością tkanki tłuszczowej w badanej populacji



Wykres 3 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a obwodem talii w badanej populacji



W grupie badanej stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem waspiny a procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($p=0,0151$). Nie stwierdzono występowania statystycznie istotnej korelacji stężenia waspiny z pozostałymi parametrami antropometrycznymi w grupie badanej.

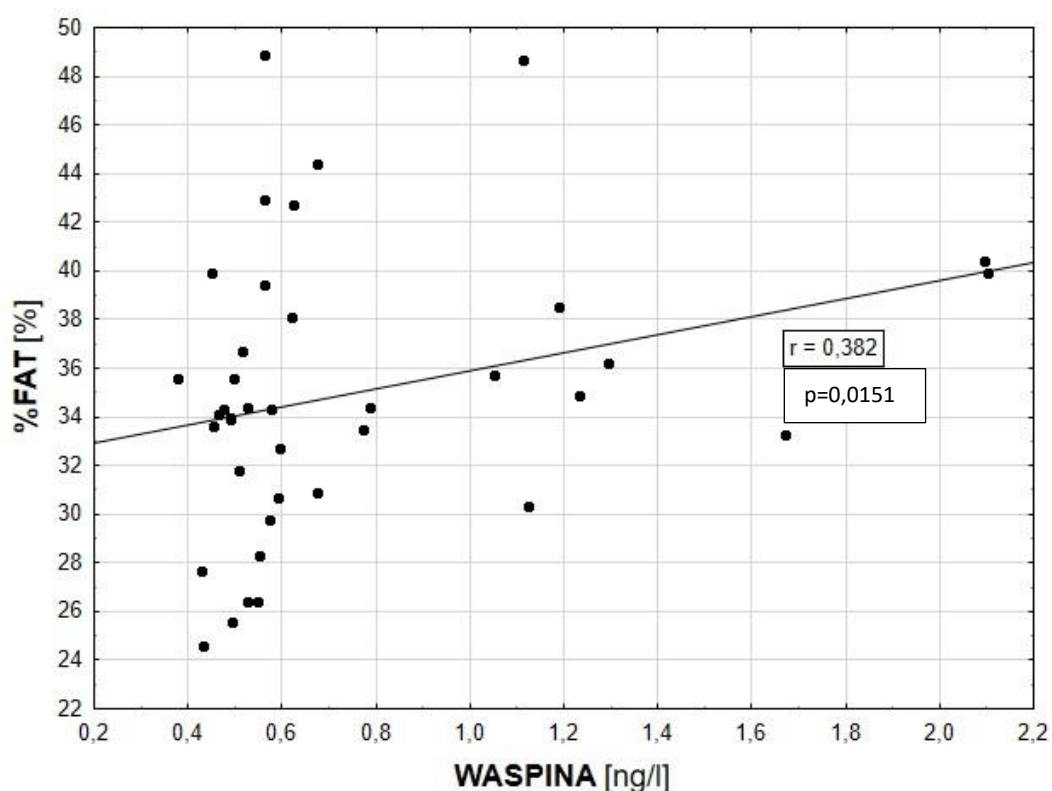
Wyniki przedstawiono w tabeli nr 6 oraz na wykresie nr 7.

Tabela 6 Korelacja między stężeniem waspiny a parametrami antropometrycznymi w grupie badanej

n=40	współczynnik korelacji	p
Waspina vs masa ciała	-0,096	0,5557
Waspina vs BMI	0,200	0,2160
Waspina vs obwód talii	-0,006	0,9704
Waspina vs obwód bioder	-0,104	0,5236
Waspina vs %FAT	0,382	0,0151
Waspina vs kgFAT	0,150	0,3566

BMI wskaźnik masy ciała, WHR - wskaźnik talia-biodro, %FAT - procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, kgFAT - zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie wyrażona w kilogramach

Wykres 4 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a procentową zawartością tkanki tłuszczowej w grupie badanej



5.4. Ocena parametrów gospodarki lipidowej w badanej populacji

W grupie badanej stwierdzono istotnie wyższe stężenie TCH ($p=0,0191$), frakcji LDL ($p=0,0369$), TG ($p=0,0001$). Stężenie frakcji HDL cholesterolu było natomiast istotnie niższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,0001$). Średnie wartości

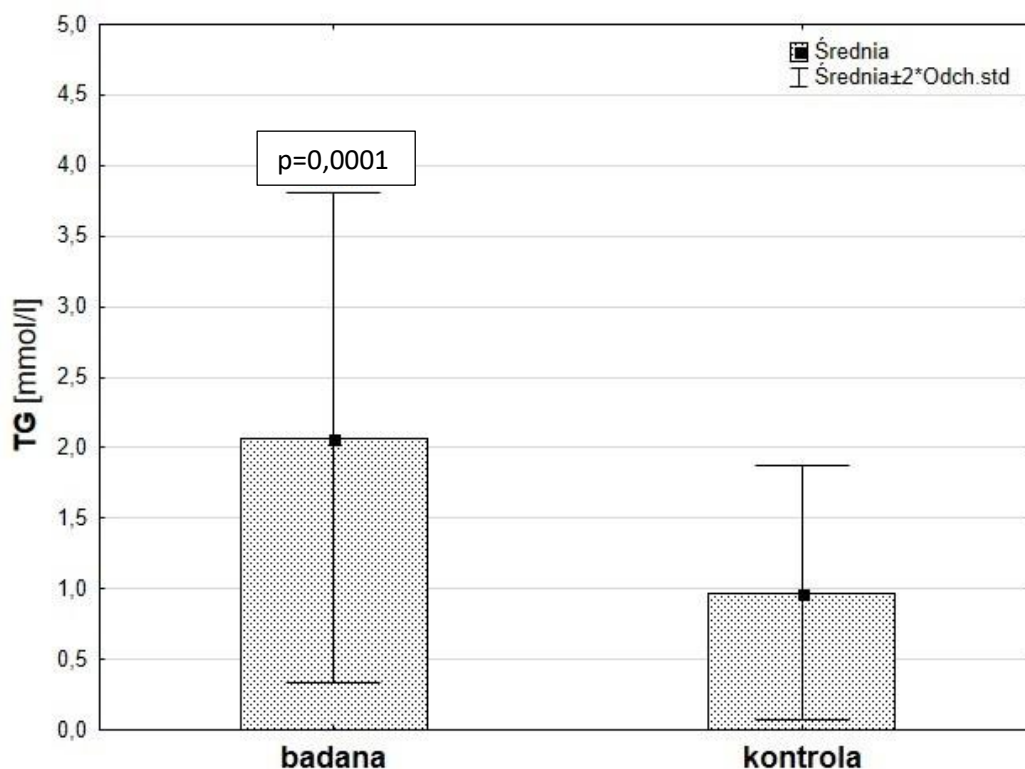
powyższych parametrów $\pm$ SD przedstawiono w tabelach nr 7 i 8 oraz na wykresach nr 8 i 9.

Tabela 7 Porównanie stężeń poszczególnych frakcji gospodarki lipidowej w surowicy w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana n = 40 Średnia $\pm$ SD	Grupa kontrolna n = 20 Średnia $\pm$ SD	p
TCH (mmol/l)*	5,59 $\pm$ 1,11	5,12 $\pm$ 0,38	0,0191
LDL (mmol/l)*	3,59 $\pm$ 1,14	3,17 $\pm$ 0,53	0,0369
HDL (mmol/l)*	1,05 $\pm$ 0,40	1,55 $\pm$ 0,32	0,0001
TG (mmol/l)**	2,07 $\pm$ 0,87	0,97 $\pm$ 0,45	0,0001

n - liczebność, *SD* - odchylenie standardowe, *TCH* - całkowite stężenie cholesterolu, *LDL* - lipoproteiny o niskiej gęstości, *HDL* - lipoproteiny o wysokiej gęstości, *TG* - triglicerydy, *p* - wartość *p*, * - parametry, dla porównania których użyto testu *t*-Studenta, ** - parametry, dla porównania których użyto testu Manna-Whitney'a

Wykres 5 Porównanie stężenia triglicerydów w grupie badanej i grupie kontrolnej



5.5. Ocena parametrów gospodarki węglowodanowej w badanej populacji

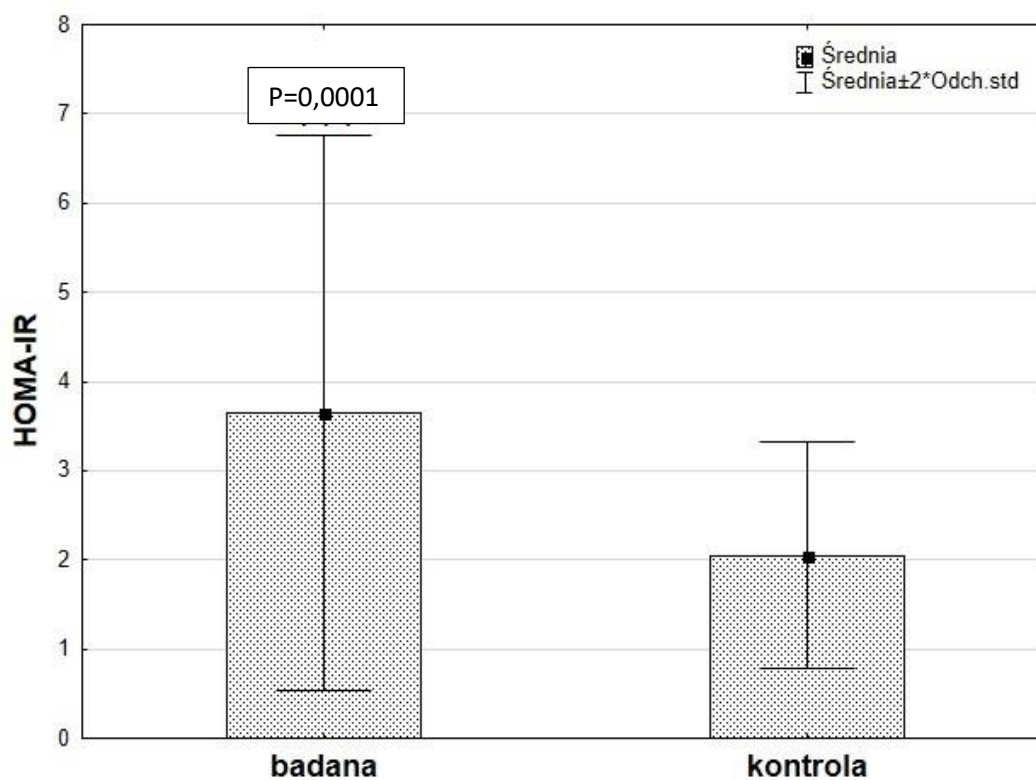
W grupie badanej stwierdzono istotnie wyższe stężenie insuliny w surowicy ($p=0,0001$) oraz wyższe wartości wskaźnika HOMA-IR ($p=0,0001$). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w stężeniu glukozy w surowicy pomiędzy grupami badana i kontrolną ($p=0,1961$). Średnie wartości powyższych parametrów $\pm$ SD podano w tabeli 8 oraz wykresie nr 9.

Tabela 8 Porównanie stężenia glukozy, insuliny oraz wskaźnika HOMA-IR w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana n = 40 Średnia ± SD	Grupa kontrolna n = 20 Średnia ± SD	p
Glukoza (mmol/l)	5,18 ± 0,64	4,93 ± 0,53	0,1961
Insulina (μU/ml)	15,19 ± 5,99	9,94 ± 2,95	0,0001
HOMA-IR	3,65 ± 1,55	2,05 ± 0,63	0,0001

n - liczebność, *SD* - odchylenie standardowe, *p* - wartość *p* (test Manna-Whitney'a)

Wykres 6 Porównanie wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie badanej i grupie kontrolnej



5.6. Korelacja między stężeniem waspiny a parametrami gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej

W badanej populacji stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem waspiny a stężeniem TG ($p=0,0084$), insuliny ($p=0,0076$) oraz wskaźnikiem HOMA-IR ($p=0,0026$). Zaobserwowano również tendencję w kierunku ujemnej korelacji stężenia waspiny ze stężeniem HDL w surowicy, jednak bez istotności statystycznej. Nie wykazano korelacji stężenia waspiny z pozostałymi parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Takiej korelacji nie obserwowano również, kiedy analizie poddano tylko grupę kontrolną.

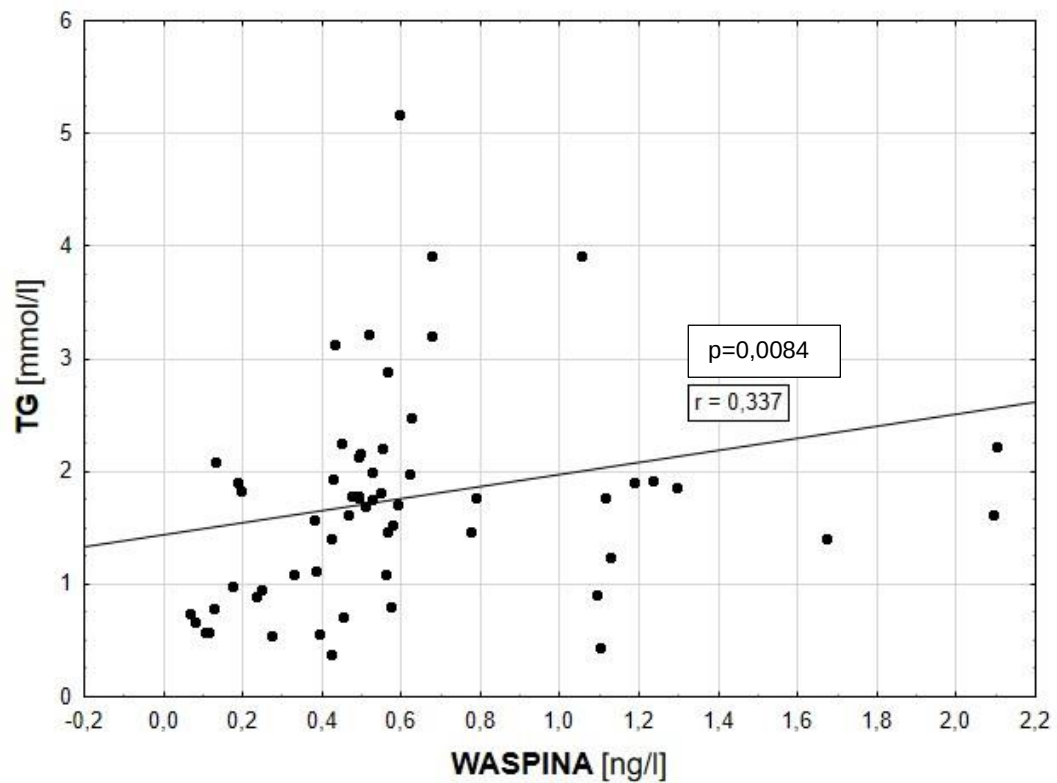
Wyniki przedstawiono w tabelach nr 9 i 10 oraz wykresach nr 10 i 11.

Tabela 9 Korelacje między stężeniem waspiny a parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej w badanej populacji

n=60	współczynnik korelacji	p
Waspina vs TCH	0,211	0,1056
Waspina vs LDL	0,184	0,1587
Waspina vs HDL	-0,243	0,0618
Waspina vs TG	0,337	0,0084
Waspina vs glukoza	0,141	0,2840
Waspina vs insulina	0,341	0,0076
Waspina vs HOMA-IR	0,382	0,0026

TCH - całkowite stężenie cholesterolu, LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości, HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości, TG – triglicerydy, p – wartość p

Wykres 7 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a stężeniem triglicerydów w surowicy w badanej populacji



Wykres 8 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a wskaźnikiem HOMA-IR w badanej populacji

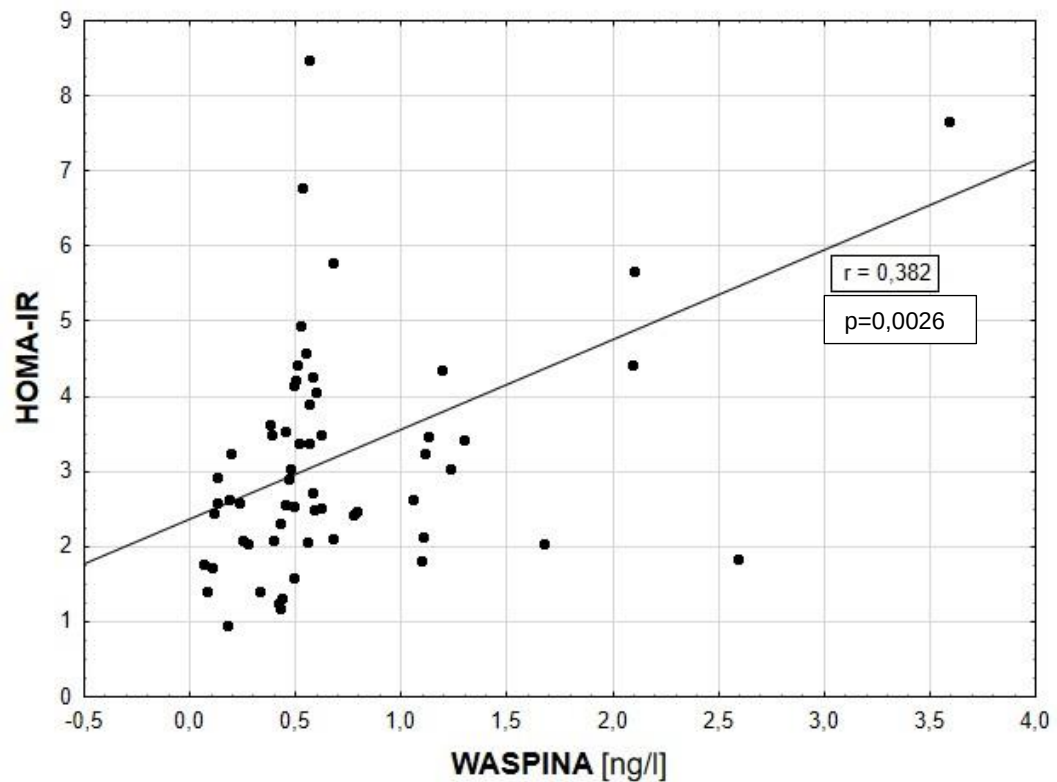


Tabela 10 Korelacje między stężeniem waspiny a parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej w grupie badanej

n=40	współczynnik korelacji	p
Waspina vs TCH	0,067	0,6792
Waspina vs LDL	-0,027	0,8704
Waspina vs HDL	0,137	0,4005
Waspina vs TG	0,007	0,9672
Waspina vs glukoza	0,081	0,6182
Waspina vs insulina	0,274	0,0868
Waspina vs HOMA-IR	0,165	0,3077

TCH - całkowite stężenie cholesterolu, LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości, HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości, TG – trójglicerydy, p – wartość p

5.7. Ocena parametrów stanu zapalnego i sztywności naczyń w badanej populacji

W grupie badanej stwierdzono istotnie wyższe stężenie hsCRP ($p=0,0001$) i Il-6 ($p=0,0001$) w surowicy oraz istotnie wyższe wartości SI w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,0389$).

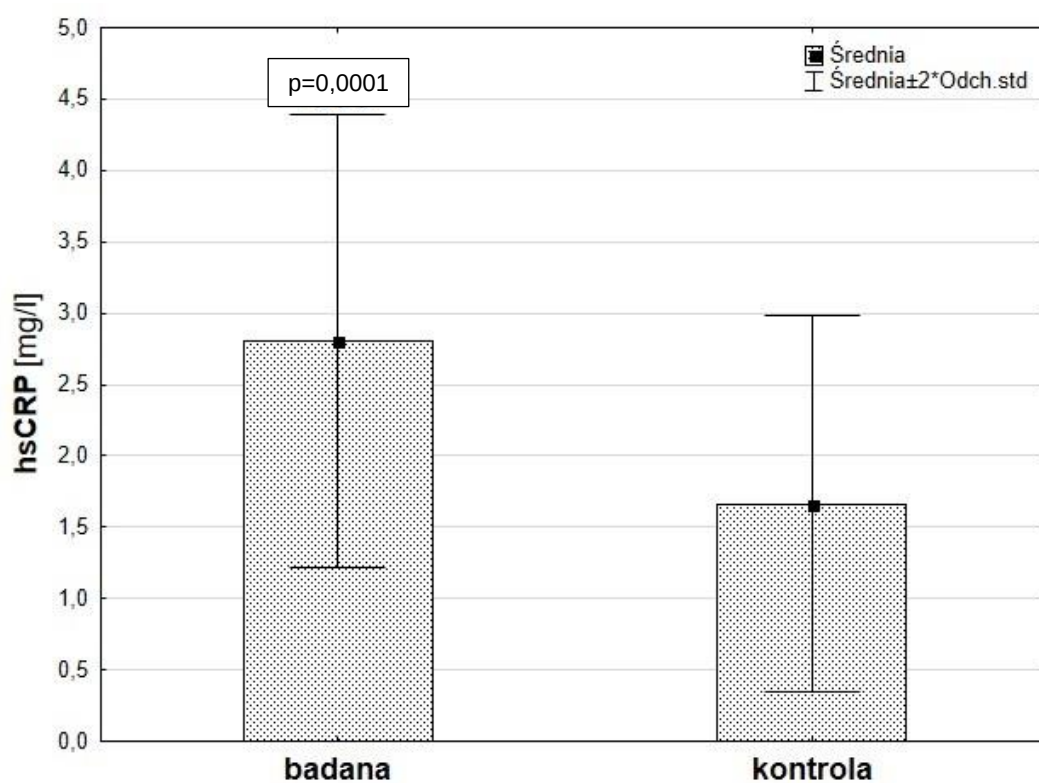
Średnie wartości powyższych parametrów $\pm$ SD przedstawiono w tabelach nr 11 i 12 oraz na wykresach nr 12-14.

Tabela 11 Porównanie stężenia hsCRP i Il-6 w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana n = 40	Grupa kontrolna n = 20	p
	Średnia ± SD	Średnia ± SD	
hsCRP (mg/l)*	2,80 ± 0,79	1,66 ± 0,66	0,0001
Il-6 (pg/ml)**	4,31 ± 0,62	2,81 ± 0,68	0,0001

n - liczebność, *SD* - odchylenie standardowe, *hsCRP* - białko C reaktywne wysokiej czułości, *Il-6* - interleukina 6, *p* - wartość *p*, * - parametry, dla porównania których użyto testu *t*-Studenta, ** - parametry, dla porównania których użyto testu *Manna-Whitney'a*

Wykres 9 Porównanie stężenia hsCRP w grupie badanej i grupie kontrolnej



Wykres 10 Porównanie stężenia IL-6 w grupie badanej i grupie kontrolnej

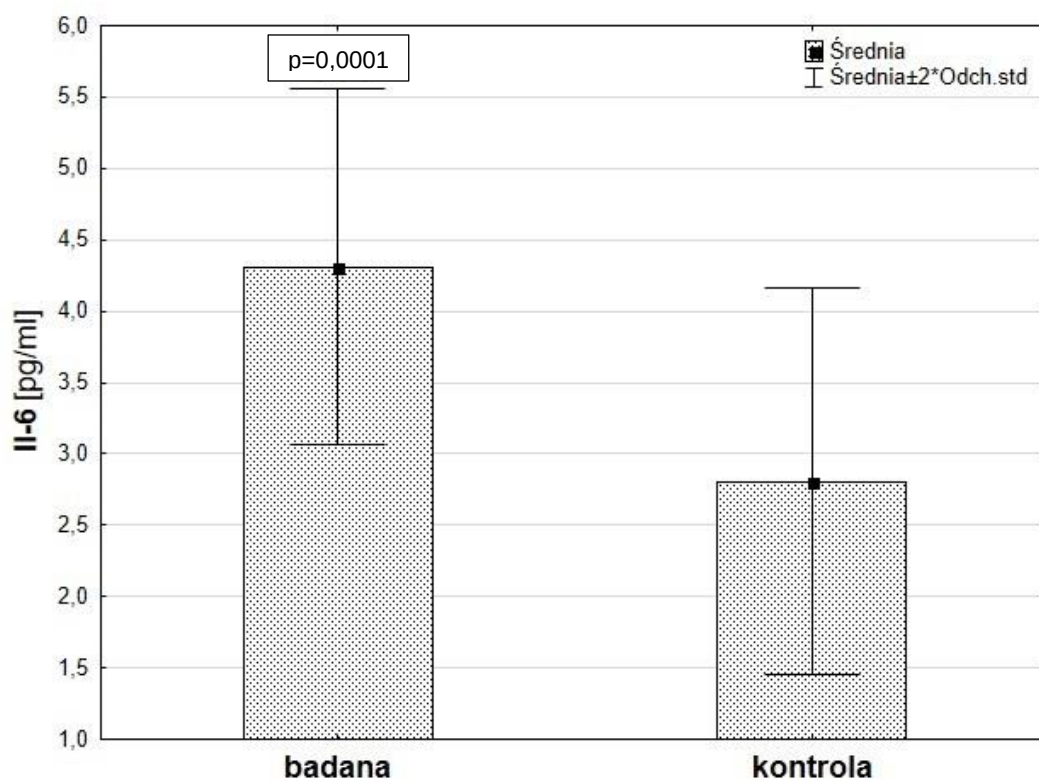
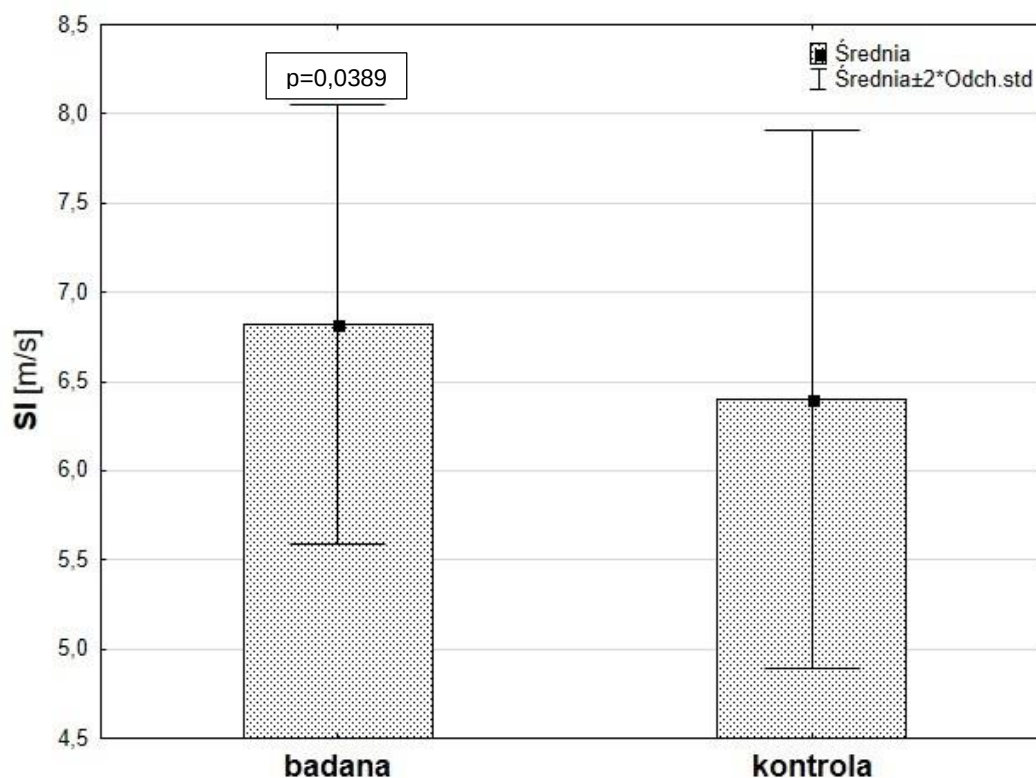


Tabela 12 Porównanie wartości wskaźnika sztywności naczyń w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana n = 40 Średnia ± SD	Grupa kontrolna n = 20 Średnia ± SD	p
SI (m/s)	6,82 ± 0,62	6,40 ± 0,76	0,0389

n - liczebność, *SD* - odchylenie standardowe, *SI* - wskaźnik sztywności naczyń, *p* - wartość *p* (test t-Studenta)

Wykres 11 Porównanie wartości wskaźnika sztywności naczyń w grupie badanej i grupie kontrolnej



5.8. Korelacja między stężeniem waspiny a parametrami stanu zapalnego oraz wskaźnikiem sztywności naczyń

Analiza korelacji wykazała istotną pozytywną zależność stężenia waspiny ze stężeniem hsCRP zarówno w badanej populacji ($p=0,0000$), jak i w grupie badanej ($p=0,0059$). W badanej populacji stwierdzono również istotną dodatnią korelację między stężeniem waspiny a stężeniem Il-6 ($p=0,0000$). Zależności tej nie stwierdzono w przypadku grupy badanej.

Nie wykazano również istotnej statystycznie korelacji między stężeniem waspiny a wskaźnikiem sztywności naczyń zarówno w przypadku badanej populacji jak i grupy badanej.

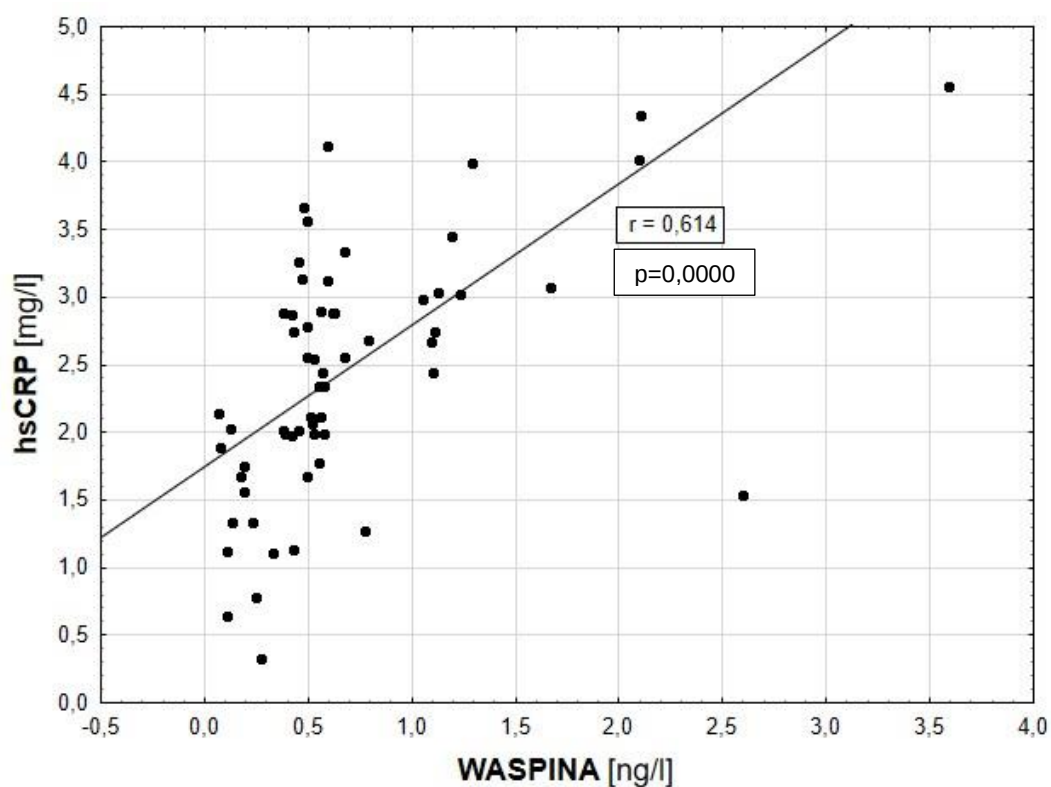
Wyniki przedstawiono w tabelach nr 13 i 14 oraz na wykresach nr 15-17.

Tabela 13 Korelacje między stężeniem waspiny a hsCRP, Il-6 i SI w badanej populacji

n=60	współczynnik korelacji	p
Waspina vs hsCRP	0,614	0,0000
Waspina vs Il-6	0,457	0,0002
Waspina vs SI	0,213	0,1016

hsCRP - białko C reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości, Il-6 - interleukina 6, p - wartość p

Wykres 12 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a stężeniem hsCRP w surowicy w badanej populacji



Wykres 13 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a stężeniem Il-6 w surowicy w badanej populacji

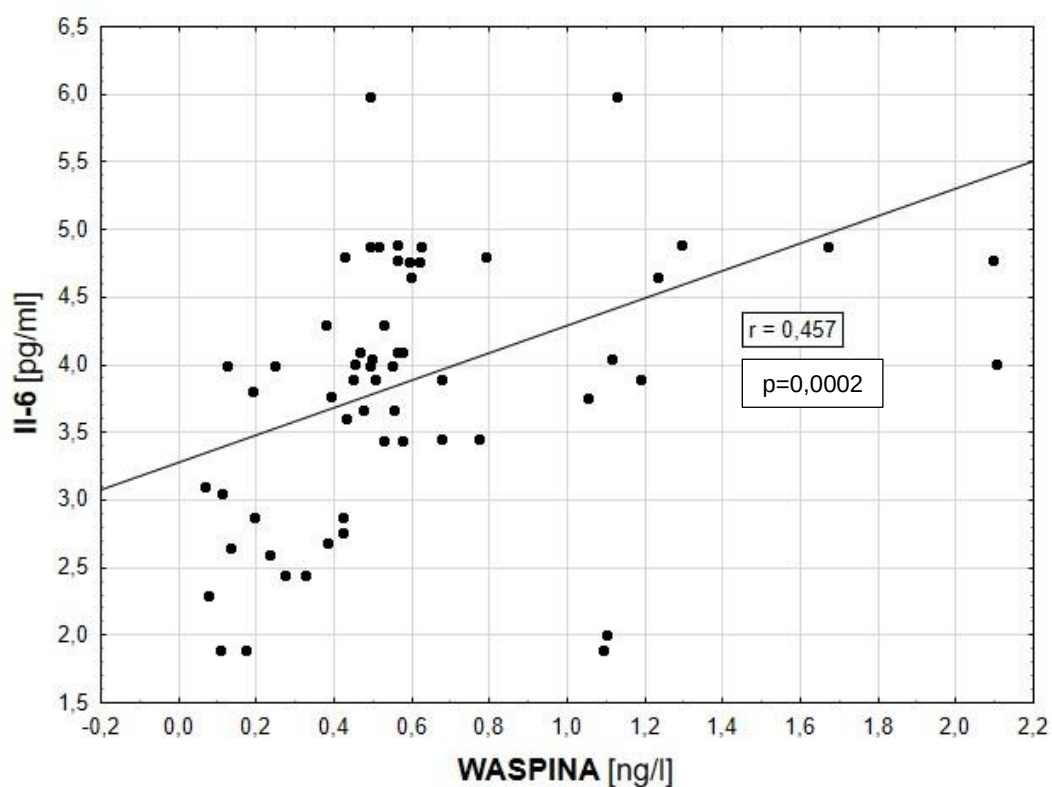
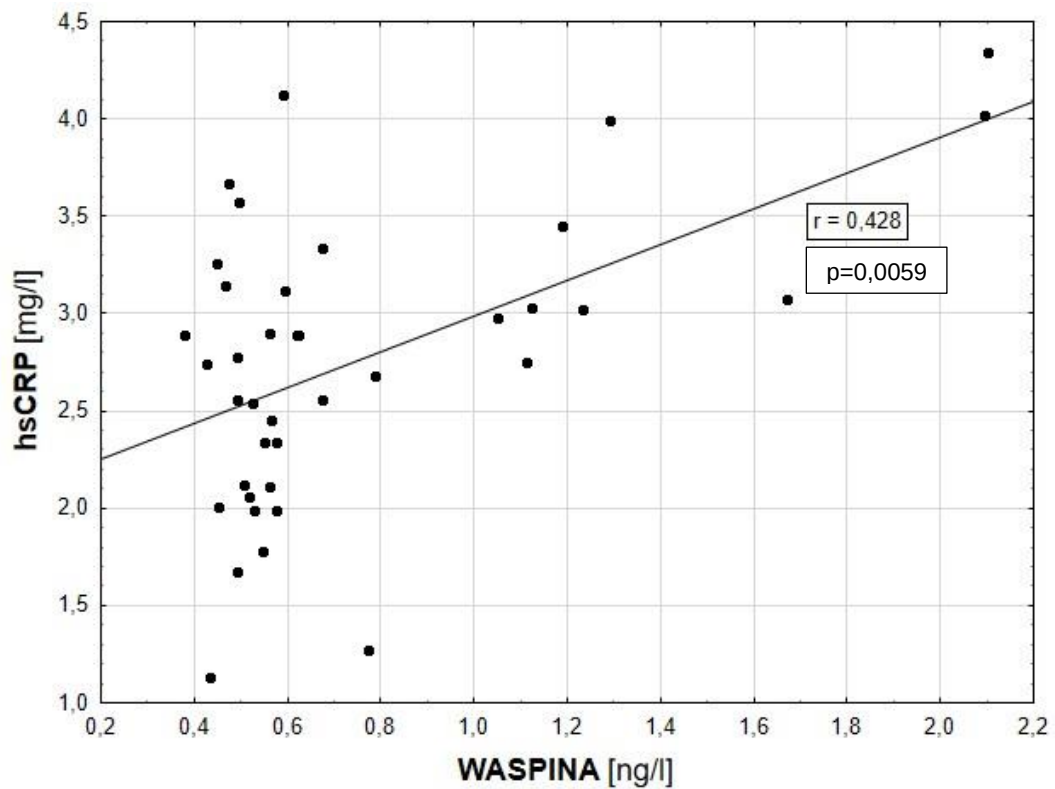


Tabela 14 Korelacja między stężeniem waspiny a hsCRP, Il-6 i SI w grupie badanej

n=40	współczynnik korelacji	p
Waspina vs hsCRP	0,428	0,0059
Waspina vs Il-6	0,134	0,4081
Waspina vs SI	0,077	0,6358

hsCRP - białko C reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości, Il-6 - interleukina 6, p - wartość p

Wykres 14 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny a stężeniem hsCRP w surowicy w grupie badanej



5.9. Ocena wartości ciśnienia tętniczego w badanej populacji

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy po porównaniu wartości zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Średnie wartości powyższych parametrów $\pm$ SD przedstawiono w tabeli nr 15.

Tabela 15 Porównanie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana n = 40 Średnia ± SD	Grupa kontrolna n = 20 Średnia ± SD	p
SBP (mmHg)**	132 ± 12	132 ± 6	0,5596
DBP (mmHg)*	79 ± 7	78 ± 7	0,5956

n - liczebność, *SD* - odchylenie standardowe, *SBP* - ciśnienie skurczowe, *DBP* - ciśnienie rozkurczowe, *p* – wartość *p*, * - parametry, dla porównania których użyto testu *t*-Studenta, ** - parametry, dla porównania których użyto testu *Manna-Whitney'a*

5.10. Korelacja między stężeniem waspiny a wartościami ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego

Nie wykazano istotnego statystycznie związku między stężeniem waspiny a wartościami ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego w badanej populacji.

Wyniki przedstawiono w tabelach nr 16 i 17.

Tabela 16 Korelacja między stężeniem waspiny a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w badanej populacji

n=60	współczynnik korelacji	p
Waspina vs SBP	0,001	0,9953
Waspina vs DBP	0,013	0,9236

SBP - ciśnienie skurczowe, *DBP* - ciśnienie rozkurczowe, *p* - wartość *p*

Tabela 17 Korelacja między stężeniem waspiny a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie badanej

n=40	współczynnik korelacji	p
Waspina vs SBP	0,241	0,1337
Waspina vs DBP	0,068	0,6754

SBP - ciśnienie skurczowe, *DBP* - ciśnienie rozkurczowe, *p* - wartość *p*

VI. DYSKUSJA

Badania przeprowadzone w ostatnich latach ugruntowały obraz tkanki tłuszczowej jako ważnego organu endokrynnego wytwarzającego liczne biologicznie aktywne substancje modulujące wiele funkcji organizmu, takich jak wrażliwość na insulinę, stan zapalny, tworzenie blaszek miażdżycowych oraz uczucie sytości i głodu. Tkanka tłuszczowa jest obecnie obiektem wielu badań mających na celu wykorzystanie poznanych zależności dla opracowania sposobów leczenia zaburzeń metabolicznych oraz związanych z nimi chorób sercowo-naczyniowych - jednych z głównych problemów medycyny XXI wieku. Zarówno klasyczne jak i nowo poznane adipocytokiny, w tym waspina, wydają się być przydatnymi czynnikami w odkrywaniu nowych metod terapeutycznych.

W niniejszej pracy stwierdzono istotnie wyższe stężenie waspiny w surowicy u pacjentów otyłych należących do grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną składającą się z osób z prawidłową masą ciała. W analizie korelacji przeprowadzonej w populacji badanej wykazano pozytywną zależność stężenia waspiny z masą ciała, wskaźnikiem BMI, kgFAT, %FAT oraz obwodem talii. Najsilniejszą zależność stwierdzono dla procentowej zawartości tkanki tłuszczowej.

Powyżej przytoczone wyniki niniejszego badania potwierdza szereg doniesień literaturowych. Hida i wsp. badali zwierzęcy model otyłości i cukrzycy typu 2. W badaniu tym zaobserwowano, że stężenie waspiny było słabo wykrywalne u młodych szczurów i rosło wraz z wiekiem, masą ciała i stężeniem insuliny, osiągając najwyższe wartości w 30. tygodniu, kiedy to badane szczury osiągnęły najwyższą masę ciała i oporność na insulinę. Stwierdzono jednak obniżenie stężenia waspiny wraz z pogorszeniem wyrównania cukrzycy i spadkiem masy ciała postępującym w miarę starzenia się szczurów¹¹⁸. W badaniu Klötting i wsp. na modelu zwierzęcym cukrzycy typu 2 zaobserwowano istotną dodatnią korelację ekspresji mRNA waspiny w VAT z BMI i %FAT. Ekspresja mRNA waspiny w SAT korelowała natomiast ze wskaźnikiem WHR¹⁴⁵. Yang i wsp. w badaniu z udziałem 66 pacjentów z cukrzycą typu 2 (w tym 36 otyłych) i 48 pacjentów bez cukrzycy (w tym 21 otyłych) stwierdzili wyższe stężenie waspiny w surowicy u pacjentów otyłych zarówno wśród pacjentów z cukrzycą jak i z prawidłową gospodarką węglowodanową. Ponadto stężenie waspiny było dodatnio skorelowane z BMI, WHR, %FAT, TAG, stężeniem insuliny na czczo i wskaźnikiem

insulinowrażliwości¹⁰⁵. Silną dodatnią korelację stężenia waspiny z BMI, WHR i obwodem pasa wykazano u pacjentów z zespołem bezdechu śródsennego¹⁴⁶. Interesujące wyniki uzyskał Youn i wsp. w swoim badaniu z udziałem 187 osób (w tym 133 osoby z cukrzycą typu 2 oraz 54 osoby z prawidłową tolerancją glukozy) demonstrując związek podwyższonego stężenia waspiny z otyłością i insulinoopornością u pacjentów z prawidłową gospodarką węglowodanową. Zależności tej autorzy nie zaobserwowali jednak u pacjentów z rozwiniętą cukrzycą typu 2.¹⁰⁶ Otyłość jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. W badaniu Motawi i wsp. z udziałem 90 pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych (45 pacjentów otyłych z cukrzycą typu 2 oraz 45 pacjentów z prawidłową masą ciała i bez rozwiniętej cukrzycy) oraz 30 osobową grupą kontrolną stwierdzono istotnie wyższe stężenie waspiny w surowicy w grupie pacjentów otyłych. Z uwagi na znaczne różnice stężenia waspiny w badanych grupach autorzy zasugerowali możliwość wykorzystania waspiny w diagnostyce choroby wieńcowej¹⁴⁷. Metaanaliza 6 badań o łącznej ilości 1826 pacjentów przeprowadzona przez Feng i wsp. potwierdziła związek zwiększonej masy ciała z podwyższonym stężeniem waspiny¹⁴⁸.

Nie wszystkie badania potwierdzają jednak związek waspiny z otyłością. W badaniu przeprowadzonym przez Auguet i wsp. z udziałem 71 kobiet, w tym 40 z otyłością olbrzymią (BMI >40) oraz 31 szczupłych (BMI <25) nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu waspiny w surowicy, wykazano jednak istotnie wyższą ekspresję mRNA waspiny w VAT i SAT u kobiet otyłych.¹²³ Również w innym badaniu przeprowadzonym przez Feng i wsp. z udziałem 350 kobiet nie stwierdzono zależności między stężeniem waspiny a parametrami antropometrycznymi, takimi jak BMI, WHR i %FAT¹⁴⁹. Badanie Çinar i wsp. z udziałem pacjentów z niedoczynnością tarczycy zarówno jawną, jak i subkliniczną, nie wykazało związku stężenia waspiny w surowicy z BMI ani z wiekiem zarówno w grupie badanej, jak i u pacjentów w eutyreozie¹⁵⁰. Tony i wsp. udowodnili ponadto ujemną korelację stężenia waspiny z BMI u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w przebiegu cukrzycy typu 2¹⁵¹.

Wyniki otrzymane w niniejszej pracy znajdują potwierdzenie w wielu badaniach, w których również obserwowano wyższe stężenia waspiny u pacjentów z wyższą masą ciała oraz zawartością tkanki tłuszczowej. Dodatnia korelacja stężenia waspiny z obwodem talii, czyli głównym miejscem lokalizacji VAT, może pośrednio potwierdzać związek waspiny z ilością tego rodzaju tkanki tłuszczowej w organizmie.

W niniejszej pracy w obrębie badanej populacji stwierdzono charakterystyczne dla otyłości wyższe stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, TG i insuliny a także wskaźnika HOMA-IR w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Grupę pacjentów otyłych charakteryzowało również istotnie niższe stężenie frakcji HDL w porównaniu z grupą o prawidłowej masie ciała. Stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo było porównywalne w obu grupach.

W niniejszym badaniu stwierdzono pozytywną korelację stężenia waspiny ze stężeniem TG i insuliny oraz wartością wskaźnika HOMA-IR w badanej populacji. Analiza grupy badanej wykazała ponadto tendencję w kierunku ujemnej korelacji stężenia waspiny ze stężeniem HDL w surowicy, jednak bez istotności statystycznej.

Badania dotyczące powiązania stężenia waspiny z parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej dostarczają sprzecznych informacji. Mohamed i wsp. w badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazali pozytywną korelację waspiny i LDL¹⁴³, podczas gdy Wang i wsp. wykazali związek ujemny¹⁵². W badaniu Esteghamati i wsp. z udziałem 145 pacjentów z zespołem metabolicznym zaobserwowano dodatnią korelację waspiny ze stężeniem glukozy na czczo oraz TG, a ujemną korelację ze stężeniem HDL w surowicy. Nie stwierdzono istotnej zależności waspiny ze wskaźnikiem HOMA-IR¹²⁴. Yang i wsp. wykazali wyższe stężenie waspiny w surowicy u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz dodatnią korelację waspiny ze stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem wrażliwości na insulinę. Autorzy nie stwierdzili jednak zależności waspiny z parametrami gospodarki lipidowej ani ze stężeniem glukozy na czczo¹⁰⁵. Natomiast w badaniu Youn i wsp. wykazano istotną pozytywną zależność stężenia waspiny z opornością na insulinę u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Autorzy nie zaobserwowali jednak takiej zależności w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2¹⁰⁶. Badanie Wada i wsp. przeprowadzone na szczurach szczepu OLETF wykazało spadek stężenia waspiny w surowicy szczurów wraz z pogorszeniem wyrównania cukrzycy. Zastosowanie pioglitazonu spowodowało wzrost stężenia tej adipokiny, a podanie szczurom rekombinowanej waspiny spowodowało poprawę tolerancji glukozy oraz insulinowrażliwości u badanych zwierząt¹⁵³. Jeong i wsp. oraz Kovacs i wsp. udowodnili w swoich badaniach ujemną korelację stężenia insuliny i waspiny w surowicy przypisując insulinie działanie hamujące ekspresję waspiny po posiłkach niezależnie od stężenia glukozy w surowicy i tłumacząc tym mechanizmem opisany wcześniej rytm dobowy wydzielania waspiny^{107,154}. W niniejszej pracy stwierdzono występowanie pozytywnej korelacji stężenia waspiny i insuliny w

surowicy. Zgodnie z protokołem badania krew do analizy parametrów biochemicznych pobierano rano, na czczo i nie wykonywano kolejnego badania po posiłkach. Otrzymane rezultaty mogą więc wynikać z podwyższonego stężenia insuliny w przebiegu obserwowanej również u badanych pacjentów insulinooporności. W badaniu Klötting i wsp. na modelu zwierzęcym cukrzycy typu 2 zaobserwowano istotną dodatnią korelację ekspresji mRNA waspiny w VAT z glikemią występującą po 120 minutach od doustnego obciążenia glukozą. Ekspresja mRNA waspiny w SAT korelowała natomiast ze stężeniem glukozy na czczo oraz nasileniem insulinooporności¹⁴⁵. Pozytywną korelację waspiny ze stężeniem insuliny, wskaźnikiem HOMA-IR oraz stężeniem glukozy na czczo potwierdziło również badanie Aliasghari i wsp. na grupie 83 pacjentów z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby (NAFLD, ang. *nonalcoholic fatty liver disease*). W badaniu tym zaobserwowano również dodatnią korelację stężenia waspiny ze stężeniem hsCRP w surowicy¹⁵⁵. Z kolei badanie przeprowadzone przez von Loeffelholz i wsp. z udziałem pacjentów z prawidłową gospodarką węglowodanową nie wykazało zależności między waspiną a wskaźnikiem HOMA-IR w badanej populacji¹⁵⁶. Również Bilir i wsp. w badaniu z udziałem 87 pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, nieprawidłową glikemią na czczo oraz z prawidłową gospodarką węglowodanową nie udowodnili zależności stężenia waspiny z analizowanymi parametrami¹⁵⁷. Przytoczone wyżej badanie przeprowadzone przez Çinar i wsp. z udziałem pacjentów z niedoczynnością tarczycy nie wykazało związku stężenia waspiny w surowicy ze stężeniem glukozy i insuliny na czczo ani wskaźnikiem HOMA-IR zarówno w grupie badanej, jak i u pacjentów w eutyreozie¹⁵⁰. Także w badaniu Seeger i wsp. z udziałem pacjentów poddawanych hemodializie nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu waspiny w surowicy w porównaniu do pacjentów niewymagających leczenia nerkozastępczego. Stwierdzono natomiast ujemną korelację waspiny z wielkością przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate*)¹⁵⁸.

Metaanaliza 11 badań obejmująca łącznie 1570 pacjentów wykazała wyższe stężenie waspiny w surowicy u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 w porównaniu z pacjentami z prawidłową tolerancją glukozy¹⁴⁸. Badanie Yang W. i wsp. z udziałem 230 pacjentów powyżej 60. roku życia wykazało istotnie wyższe stężenie waspiny w surowicy u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez rozwiniętej makroangiopatii w porównaniu z pacjentami z tym powikłaniem. Stężenie to było wyższe u kobiet niż u mężczyzn¹⁵⁹. Odmienne dane dostarczyło badanie przeprowadzone przez Yang H. i wsp., dotyczące związku stężenia waspiny w surowicy z rozwojem retinopatii cukrzycowej.

Badaniu poddano 372 pacjentów w wieku 44-63 lat i zaobserwowano wyższe stężenie waspiny w surowicy chorych wraz ze wzrostem BMI, insuliny i glukozy na czczo, stężeniem hsCRP oraz HOMA-IR. Wyższe stężenie waspiny związane było jednak z ponad 3,5 krotnie wyższym ryzykiem rozwoju ciężkiej retinopatii niezależnie od pozostałych czynników¹⁶⁰.

Interesujących informacji dostarczyły dwa badania, podczas których analizowano wpływ leczenia statynami na stężenie waspiny w surowicy. Zarówno w badaniu z wykorzystaniem simwastatyny, przeprowadzonym przez Al.-Azzam i wsp.¹⁶¹ jak i rosuwastatyny, wykonanym przez Werida i wsp.¹⁶² zaobserwowano poprawę parametrów gospodarki lipidowej z jednoczesnym wzrostem stężenia waspiny w surowicy. Może to sugerować udział waspiny w obserwowanym plejotropowym efekcie ochronnym statyn na naczynia krwionośne.

Pomimo opisywanych sprzecznych wyników badań, większość danych literaturowych, jak również wyniki niniejszego badania, wydają się potwierdzać związek waspiny z gospodarką lipidową oraz węglowodanową. Charakter tego związku pozostaje jednak niejasny. Najprawdopodobniej pozytywny wpływ waspiny związany jest z regulacją stężenia insuliny. Waspina zwiększa również ekspresję adiponektyny oraz białka błonowego GLUT-4, przyczyniając się do poprawy wrażliwości komórek na insulinę¹¹⁸.

Rezultaty otrzymane w niniejszej pracy potwierdzają zakładaną hipotezę związku waspiny z nasileniem insulinooporności. Z uwagi na brak istotnej różnicy w stężeniu glukozy w surowicy na czczo między grupą badaną i grupą kontrolną zasadne wydaje się przeprowadzenie badania z uwzględnieniem grupy o większym nasileniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podwyższone stężenie TG również wiązało się z wyższym stężeniem waspiny w surowicy. Pomimo występowania charakterystycznych dla otyłości zaburzeń gospodarki lipidowej, nie obserwowano związku stężenia waspiny ze stężeniem frakcji LDL i HDL w surowicy. Badanie wykonane przez Yang i wsp. z udziałem pacjentów w wieku powyżej 60. roku życia wykazało ujemną korelację stężenia waspiny w surowicy i stężenia HDL¹⁵⁹. Podobny wynik uzyskali Seeger i wsp. u pacjentów poddawanych hemodializie¹⁵⁸. W badaniu tym nie wykazano jednak związku waspiny z pozostałymi parametrami gospodarki lipidowej. Badanie Wang i wsp. z udziałem 164 pacjentów poddanych laparoskopowemu opaskowaniu żołądka wykazało spadek stężenia waspiny w surowicy wraz ze spadkiem insulinooporności i stężenia TG po zabiegu¹⁶³.

W niniejszej pracy nie zaobserwowano także istotnej statystycznie różnicy w wartościach ciśnienia tętniczego między grupą badaną i grupą kontrolną. Nie wykazano również zależności stężenia waspiny z SBP i DBP w badanej populacji. Związek waspiny z występowaniem podwyższonego ciśnienia tętniczego w świetle dostępnych danych literaturowych nie jest jednoznaczny. W części dotychczasowych badań zaobserwowano istotnie niższe stężenie waspiny u pacjentów z wyższymi wartościami SBP^{[65][76]152159}, jak również istotną pozytywną korelację stężenia waspiny z wartościami DBP¹⁴¹. Kameshima i wsp. podczas czterotygodniowej terapii waspiną prowadzonej na szczurzym modelu pierwotnego nadciśnienia tętniczego (SHR, ang. *spontaneously hypertensive rats*) stwierdzili zahamowanie wzrostu wartości SBP w 8. tygodniu życia obserwowanego zwykle w tym wieku u badanych szczurów¹⁴². Z kolei badanie przeprowadzone przez Mohamed i wsp. z udziałem pacjentów otyłych zarówno z cukrzycą typu 2, jak i prawidłową gospodarką węglowodanową nie wykazano związku waspiny z występowaniem podwyższonego ciśnienia tętniczego¹⁴³.

W niniejszej pracy nie zaobserwowano powiązania stężenia waspiny z wartościami ciśnienia tętniczego w badanej populacji. Obserwowane wyniki mogą wynikać z niewielkiej populacji poddanej badaniu, w której uzyskano porównywalne wartości pomiarów ciśnienia tętniczego, a także wyłączenia z badania pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym celem zapewnienia jak największej homogenności grupy badanej. U pacjentów w grupie badanej obserwowano maksymalne wartości ciśnienia tętniczego na poziomie nadciśnienia tętniczego 1. stopnia. Przeprowadzenie w przyszłości badania z uwzględnieniem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wyższych stopni umożliwiłoby dokładniejszą analizę zależności stężenia waspiny z nasileniem tej choroby.

W niniejszej pracy stwierdzono wyższe stężenie Il-6 i hsCRP oraz wartości wskaźnika SI u pacjentów w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice te były istotne statystycznie.

W analizie korelacji w badanej populacji wykazano silną dodatnią korelację stężenia waspiny oraz hsCRP, a także nieco słabszą, jednak nadal istotną korelację stężenia waspiny ze stężeniem Il-6 w surowicy. W grupie badanej korelacja ta występowała jedynie dla hsCRP. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między stężeniem waspiny a wskaźnikiem SI zarówno w grupie badanej, jak i w badanej populacji.

Na podstawie dostępnych źródeł jak dotychczas nie udało się jednoznacznie określić związku waspiny z nasileniem stanu zapalnego ani sztywności naczyń. Nieliczne doniesienia sugerują przeciwzapalny efekt związany najprawdopodobniej z hamowaniem ekspresji cytokin prozapalnych¹⁰⁴. Waspina wpływa pośrednio negatywnie na ekspresję cząsteczek adhezyjnych poprzez zahamowanie zależnej od stresu oksydacyjnego aktywacji NF- κ B¹⁶⁴. Zwiększa również biodostępność tlenu azotu poprzez zwiększenie ekspresji DDAH II - enzymu odpowiedzialnego za rozkład ADMA, która wykazuje działanie hamujące na śródbłonkową syntazę tlenu azotu¹¹⁹. Badania nad stężeniem waspiny w chorobach o podłożu autoimmunologicznym wydają się potwierdzać jej związek z nasileniem stanu zapalnego, jednak uzyskane rozbieżne wyniki nie pozwalają na jednoznaczne określenie charakteru tej zależności. W badaniu przeprowadzonym przez Morisaki i wsp. z udziałem pacjentów z chorobami zapalnymi jelit (30 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 33 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 26-osobowa grupa kontrolna) wykazano wysokie stężenie waspiny w surowicy u pacjentów chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Co więcej, stężenie to wzrastało w okresie remisji. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jednak stężenie waspiny nie różniło się od grupy kontrolnej¹⁶⁵. Waspina była również badana w kontekście powiązania jej ekspresji z występowaniem łuszczycy. Jest to choroba skóry o podłożu autoimmunologicznym, w której obserwuje się zwiększenie markerów stanu zapalnego w surowicy¹⁶⁶. W keratynocytach zmian skórnych w przebiegu łuszczycy zaobserwowano zmniejszoną ekspresję waspiny w porównaniu do zdrowych keratynocytów. Mniejsze stężenie waspiny wiązało się jednocześnie z nasiloną ekspresją cytokin prozapalnych, takich jak TNF α , Il-6 i MCP-1¹¹². Niskie stężenie waspiny wykazano także w badaniu Ataseven i wsp. w surowicy pacjentów z łuszczycą¹⁶⁶. Również u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zaobserwowano niskie stężenie waspiny w surowicy w badaniu przeprowadzonym przez Wang i wsp.¹⁵².

Związek waspiny z hsCRP jako wykładnikiem stanu zapalnego wykazany w niniejszym badaniu potwierdza wcześniejsze obserwacje opisane w literaturze^{167,155,152}. Badanie z udziałem kobiet cierpiących na niepowściągliwe wymioty ciężarnych wykazało podwyższone stężenie waspiny i CRP w grupie badanej w porównaniu do ciężarnych kobiet bez tego powikłania¹⁶⁸. Z kolei badanie z udziałem pacjentów hemodializowanych wykazało ujemną korelację stężenia waspiny z CRP i GFR w surowicy osób badanych¹⁵⁸. Zależność ta może prawdopodobnie być pośrednio związana

z uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego współwystępującym z zaawansowaną chorobą nerek oraz opisywanym we wcześniej wspomnianych badaniach niższym stężeniem waspiny w surowicy u pacjentów z rozwiniętymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wspomniane już badanie Auguet i wsp. wykazało ujemną korelację między stężeniem waspiny a stężeniem Il-6 w surowicy¹²³. Interesujące wyniki uzyskał również Di Qi i wsp. badając rolę waspiny w rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej indukowanej lipopolisacharydami u myszy, którym podano waspinę. Autorzy badali jej wpływ na komórki śródbłónka ludzkiego mikrokrążenia płucnego (HPMECs, ang. *human pulmonary microvascular endothelial cells*). Wykazali, że podanie myszom waspiny przed indukcją niewydolności oddechowej zapobiegało rozwojowi choroby poprzez zahamowanie stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłónka krążenia płucnego. Ponadto zastosowanie rekombinowanej waspiny w HPMECs powodowało zmniejszenie stanu zapalnego i produkcji ROS oraz zahamowanie apoptozy¹⁶⁹. Z kolei badanie Sato i wsp. z użyciem ludzkich komórek mięśniówki gładkiej aorty (HASMC, ang. *human aortic smooth muscle cells*) oraz na myszach Apoe^{-/-}, które służą jako zwierzęcy model miażdżycy, wykazało bardzo interesujące i obiecujące wyniki. Stwierdzono nasiloną ekspresję waspiny w komórkach mięśni gładkich oraz makrofagach blaszek miażdżycowych ludzkich naczyń wieńcowych. Nie zaobserwowano natomiast ekspresji waspiny w prawidłowych naczyniach wieńcowych. Jednocześnie zaobserwowano hamujący efekt waspiny na rozwój komórek piankowatych, a także zależną od angiotensyny II migrację i proliferację makrofagów. Wzmocniona ekspresja waspiny zwiększała natomiast formowanie kolagenu w HASMC. Przewlekłe podawanie waspiny myszom Apoe^{-/-} hamowało powstawanie blaszek miażdżycowych oraz zmniejszało nasilenie stanu zapalnego na obecnych już blaszkach¹⁷⁰. Obserwacje te stwarzają obiecujące perspektywy wykorzystania waspiny w terapii miażdżycy.

W badaniu związku między waspiną a sztywnością naczyń tętniczych w grupie 386 kobiet w wieku pomenopauzalnym stwierdzono dodatnią zależność stężenia waspiny z PWV¹⁷¹. Stężenie waspiny jest pozytywnie skorelowane z dylatacją tętnicy ramiennej - parametru będącego wskaźnikiem nasilenia miażdżycy i sztywności naczyń¹⁵². Według najlepszej wiedzy jak dotąd brakuje w literaturze badań dotyczących powiązania stężenia waspiny z parametrem SI, który został oznaczony w niniejszej pracy. Nieliczne prace dotyczące waspiny u pacjentów z miażdżycą wydają się potwierdzać jej związek z nasileniem zmian miażdżycowych^{167,172,173}. Zwiększona sztywność tętnic jest

niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo naczyniowych. Wysunięcie hipotezy związku waspiny z rozwojem sztywności tętnic wydaje się zatem zasadne.

Niniejsze badanie potwierdziło zarówno obecność subklinicznego stanu zapalnego, jak i większą sztywność naczyń u pacjentów otyłych. Potwierdzono również hipotezę o zależności stężenia waspiny z nasileniem stanu zapalnego. Brak wykazanej zależności stężenia waspiny ze sztywnością tętnic może wynikać z rozmiaru badanej grupy i z pewnością wymaga dalszych badań.

VII. PODSUMOWANIE

Epidemia otyłości jest istotnym problemem współczesnej medycyny. Liczne badania udowodniły rolę produkowanych przez tkankę tłuszczową adipocytokin w patogenezie zaburzeń metabolicznych. Na podstawie niniejszej pracy można potwierdzić korelację stężenia waspiny w surowicy z podwyższoną masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie, a także parametrami gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Wykazano również zależność stężenia waspiny w surowicy z nasileniem subklinicznego stanu zapalnego. Pomimo opisywanego w literaturze związku waspiny ze sztywnością naczyń oraz wartościami ciśnienia tętniczego, uzyskane w niniejszej pracy wyniki nie potwierdziły tej zależności. Rola badanej adipocytokiny w otyłości w kontekście przyczynowo-skutkowym oraz mechanizmy leżące u podstaw zaobserwowanych zależności przekraczają ramy niniejszego badania. Uzyskane wyniki wskazują jednak na potrzebę prowadzenia dalszych badań. Opisywana w licznych publikacjach rola ochronna waspiny w zapobieganiu rozwojowi powikłań otyłości sugeruje możliwość wykorzystania jej w opracowaniu nowych metod terapeutycznych zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, a także miażdżycy u pacjentów z nadmierną masą ciała. Ponadto obserwowany związek stężenia waspiny z nasileniem zmian miażdżycowych i incydentami sercowo-naczyniowymi sugeruje możliwość wykorzystania w przyszłości waspiny jako niezależnego czynnika prognostycznego choroby wieńcowej otwierając nowe możliwości diagnostyczne wymienionych chorób będących obecnie istotną przyczyną zgonów na świecie.

VIII. WNIOSKI

1. Stężenie waspiny w surowicy jest silnie związane ze stopniem otyłości, a w szczególności z ilością tkanki tłuszczowej trzewnej, co sugeruje możliwość wykorzystania w przyszłości waspiny jako biomarkera ilości tkanki tłuszczowej trzewnej.
2. Wyższe stężenie waspiny w surowicy towarzyszące podwyższonemu stężeniu triglicerydów i narastającej insulinooporności wskazuje na potencjalny udział tej adipocytokiny w złożonej patogenezie tego zaburzenia.
3. Wykazana zależność stężenia waspiny w surowicy ze stężeniem badanych parametrów zapalnych może sugerować rolę tej adipocytokiny w przebiegu subklinicznego stanu zapalnego.
4. Waspina nie wydaje się być bezpośrednio zaangażowana w patomechanizm rozwoju sztywności naczyń.
5. Rola waspiny w kształtowaniu wartości ciśnienia tętniczego nie została potwierdzona.

IX. STRESZCZENIE

Epidemia otyłości stanowi obecnie nie tylko jeden z kluczowych problemów zdrowotnych w krajach rozwiniętych, lecz również rosnący problem w przypadku krajów rozwijających się. Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie typu trzewnego, związany jest z rozwojem wielu poważnych zaburzeń, takich jak insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, czy miażdżyca. Łączy się także z istotnie wyższym ryzykiem przedwczesnego zgonu. Tkanka tłuszczowa przez długi czas uznawana była przez badaczy jedynie za rezerwuuar energetyczny organizmu. Na przestrzeni ostatnich lat zwrócono jednak szczególną uwagę na jej rolę jako organu endokrynnego. Liczne prace udowodniły udział produkowanych przez tkankę tłuszczową adipocytokin, takich jak leptyna, adiponektyna i rezystyna, w rozwoju powikłań otyłości. Waspina jest odkrytą w roku 2005 adipocytokiną, o której nadal wiadomo stosunkowo niewiele. Waspina jest białkiem o masie 45,2 kDa należącym do rodziny inhibitorów proteaz serynowych, kodowanym przez gen *OL-64* zlokalizowany w pozycji 14q32.13 chromosomu 14. Adipocytokina ta produkowana jest u człowieka głównie w trzewnej tkance tłuszczowej (VAT, ang. *visceral adipose tissue*), jednak jej ekspresję wykryto również w wątrobie, trzustce, błonie śluzowej żołądka i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dokładny mechanizm działania waspiny, jak i rola tej adipocytokiny w patogenezie otyłości i jej powikłań, pozostaje przedmiotem badań. Dotychczasowe obserwacje ujawniły występowanie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem waspiny a masą ciała, wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), procentową zawartością tkanki tłuszczowej (%FAT), oraz insulinoopornością. Wykazano również, że występowanie powikłań otyłości wiąże się z niskim stężeniem tej adipokiny. Niskie stężenia waspiny związane są z gorszym wyrównaniem cukrzycy oraz występowaniem jej powikłań. Nasilenie choroby wieńcowej koreluje ujemnie ze stężeniem waspiny, a jej niższe stężenia zaobserwowano u pacjentów po przybyłym incydencie sercowo-naczyniowym. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały ochronną funkcję waspiny na śródbłonek naczyniowy poprzez jej działanie przeciwzapalne. Związek waspiny z wartościami ciśnienia tętniczego nie jest jednoznaczny, jednak badania doświadczalne na modelu zwierzęcym wykazały jej hamujący wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego. Dotychczasowe doniesienia sugerują, że waspina może pełnić w organizmie funkcję ochronną, a jej wydzielanie może zachodzić w przebiegu mechanizmu kompensacyjnego.

Cel:

Celem pracy była ocena stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentów z otyłością oraz poszukiwanie związku pomiędzy stężeniem waspiny a wybranymi parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi, wykładnikami subklinicznego stanu zapalnego w surowicy krwi, sztywności naczyń oraz wartościami ciśnienia tętniczego.

Material:

W badaniu wzięło udział 60 pacjentów z Poradni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych Szpitala Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Grupę badaną stanowiło 40 osób z otyłością, natomiast grupę kontrolną 20 zdrowych osób o prawidłowej masie ciała. Obie grupy były porównywalne pod względem wieku i płci.

Metody:

U wszystkich uczestników przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe. Wykonano pomiary antropometryczne (pomiar wzrostu, masy ciała, obwód talii i bioder) i obliczono BMI. W obu grupach oceniono zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie metodą bioimpedancji elektrycznej przy użyciu aparatu Bioscan 920-2 (*Maltron International Ltd, Rayleigh, UK*). Ciśnienie tętnicze zmierzono zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, za pomocą ciśnieniomierza firmy Omron model 705IT. Ocenę wskaźnika sztywności naczyń przeprowadzono przy użyciu nieinwazyjnej metody fotopletyzmografii za pomocą aparatu Pulse Trace PCA2.

Od wszystkich uczestników badania pobrano na czczo (po 12 godzinach od ostatniego posiłku) krew do analizy. W obu grupach oznaczono wybrane parametry gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej. Oznaczono stężenie CRP metodą o wysokiej czułości (hsCRP, ang. *high sensitivity C-reactive protein*) oraz interleukiny 6 (Il-6, ang. *interleukin-6*). Obliczono wskaźnik HOMA-IR (ang. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*). Stężenie waspiny w surowicy krwi oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) przy wykorzystaniu gotowego zestawu odczynników (*Qayee-Bio, Shanghai, China*). Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica PL wersja 10.0.

Wyniki:

W grupie osób z otyłością stwierdzono statystycznie istotnie wyższe stężenie waspiny w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej osób o prawidłowej masie ciała.

Analizując zależności w obu grupach wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem waspiny a masą ciała, BMI, obwodem talii oraz zawartością tkanki tłuszczowej wyrażonej zarówno procentowo (%FAT), jak i w kilogramach (kgFAT).

W grupie pacjentów z otyłością stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem waspiny a %FAT. Związek stężenia waspiny z pozostałymi parametrami nie był istotny statystycznie w grupie badanej.

W analizie zależności waspiny i parametrów gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej badanej populacji stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem waspiny a stężeniem triglicerydów (TG, ang. *triglicerydes*), insuliny oraz wskaźnikiem HOMA-IR. Zależność stężenia waspiny z pozostałymi parametrami gospodarki lipidowej, a także ze stężeniem glukozy w surowicy nie była istotna statystycznie. Analiza grupy badanej nie wykazała istotnego związku między stężeniem waspiny a parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej.

Wykazano istotną pozytywną zależność stężenia waspiny ze stężeniem hsCRP zarówno w badanej populacji, jak i w grupie badanej. W badanej populacji stwierdzono również istotną dodatnią korelację między stężeniem waspiny a stężeniem Il-6. Nie wykazano istotnej zależności dla tego parametru w grupie badanej.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie korelacji między stężeniem waspiny a wskaźnikiem sztywności naczyń zarówno w grupie badanej, jak i w badanej populacji.

Nie wykazano również istotnego statystycznie związku między stężeniem waspiny a skurczowym (SBP, ang. *systolic blood pressure*) i rozkurczowym (DBP, ang. *diastolic blood pressure*) zarówno w badanej populacji, jak i w grupie osób otyłych.

Wnioski:

1. Stężenie waspiny w surowicy jest silnie związane z stopniem nasilenia otyłości, a w szczególności z ilością tkanki tłuszczowej trzewnej, co sugeruje możliwość wykorzystania w przyszłości waspiny jako biomarkera ilości tkanki tłuszczowej trzewnej.

2. Wyższe stężenie waspiny towarzyszące narastającej insulinooporności i podwyższonemu stężeniu triglicerydów w surowicy wskazuje na potencjalny udział tej adipocytokiny w złożonej patogenezie insulinowrażliwości.
3. Waspina bierze udział w modulowaniu subklinicznego stanu zapalnego.
4. Waspina wydaje się nie być bezpośrednio zaangażowana w patomechanizm rozwoju sztywności naczyń.
5. Rola waspiny w kształtowaniu wartości ciśnienia tętniczego nie została potwierdzona.

Słowa kluczowe: waspina, otyłość, tkanka tłuszczowa, adipocytokiny

X. SUMMARY

The epidemic of obesity is presently not only one of the major problems of developed countries, but also a growing issue in developing countries. Excess body fat, mainly visceral adipose tissue (VAT), is associated with a number of serious disorders including insulin resistance, hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, and atherosclerosis. It is also associated with an increased risk of premature death. For a long time scientists believed adipose tissue to be solely an energy reservoir of the body. It was noted in recent years, however, that it also serves as a critical endocrine organ. Many studies have shown the impact of adipocytokines, among them leptin, adiponectin and resistin, in the development of obesity-related diseases. Vaspin is an adipocytokine discovered in year 2005, which is still relatively unknown. Vaspin has a mass of 45.2 kD and belongs to the group of proteins called serine protease inhibitors. The gene for vaspin called OL-64 localizes on chromosome 14q32.13. In humans, visceral adipose tissue is the main source of vaspin. However, this adipokine also appears in the liver, pancreas, gastric mucous membrane and cerebrospinal fluid. The precise mechanism, its function and its role in the pathogenesis of obesity-related diseases are still a subject of investigation. Previous observations revealed a positive correlation between serum vaspin concentration and body mass, body-mass index (BMI), body fat percentage (%FAT) and insulin resistance. It has also been shown that low vaspin concentration is associated with obesity-related disorders and worse diabetes management. The progression of cardiac artery disease negatively correlates with serum vaspin concentration and patients who had undergone a cardiovascular incident have been shown to have a lower concentration of vaspin. Previous studies proved an anti-inflammatory role of vaspin and, therefore, its protective effect on the endothelium. The association between vaspin and blood pressure is not unambiguous. However, animal studies have shown its inhibiting effect on the development of hypertension. The findings of previous studies so far suggest that vaspin may have a protective role and its expression may be a compensating mechanism.

Aim:

This study aimed to assess vaspin serum concentration in patients with obesity and its association with selected anthropometric and biochemical parameters, serum inflammation markers, arterial stiffness, and blood pressure values.

Material:

The study included 60 patients from the Hypertension and Metabolic Disorders Ambulatory Clinic in Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego in Poznań. The study group consisted of 40 obese patients and the control group consisted of 20 normal-weight patients. Both groups were comparable concerning age and sex.

Methods:

Every patient's medical history was taken and a physical examination was performed. Anthropometric measurements were taken (including height, weight, waist and hip circumference). BMI was calculated from the received data. Body fat content was analysed using the bioimpedance method (Bioscan 920-2, *Maltron International Ltd, Rayleigh, UK*). Blood pressure measurements were taken according to the Polish Hypertension Association guidelines using an Omron model 705IT blood pressure monitor. Arterial stiffness was assessed using a noninvasive photoplethysmographic method with Pulse Trace PCA2 monitor.

Blood was taken from every participant on an empty stomach (12 hours after last meal) for further tests, including lipid profile, fasting insulin and glucose concentration and serum hsCRP, and IL-6 concentration. Serum vaspin concentration was measured using an ELISA kit (*enzyme-linked immunosorbent assay, Qayee-Bio, Shanghai, China*). HOMA-IR index (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) was calculated. Statistical analyses were performed using the Statistica PL 10.0 software.

Results:

The obese subjects had a higher serum vaspin concentration than the control group of subjects with normal body weight. The difference was statistically relevant.

Parameter association analysis in both groups showed a statistically relevant positive correlation between serum vaspin concentration and body mass, BMI, waist circumference, and fat content, both percentage (%FAT) and absolute value (kgFAT).

Parameter association analysis in the obese subjects group showed a positive correlation between serum vaspin concentration and %FAT. Association with other parameters was not statistically relevant in this group.

The association analysis results between serum vaspin concentration and both carbohydrate and lipid levels in both groups showed a statistically relevant positive

correlation between serum vaspin concentration, triglycerides (TG), insulin and HOMA-IR index. The association between vaspin and other lipids and glucose concentration was not statistically relevant. The association analysis in obese subjects group showed no correlations between vaspin and studied parameters.

A significant positive correlation between serum vaspin concentration and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was showed in both groups and the obese subjects group individually. The analysis of both groups also showed a significant positive correlation between vaspin and Interleukin-6 (IL-6) concentrations. This association was not observed in the analysis of the obese subjects group.

No relevant association was observed between serum vaspin concentration and the studied arterial stiffness index.

No relevant association was also observed between serum vaspin concentration and blood pressure levels.

Conclusions:

1. Serum vaspin concentration is strongly associated with the severity of obesity, and the amount of visceral adipose tissue in particular, which suggests the possibility of using vaspin as a biomarker of the amount of visceral adipose tissue in the future.
2. Higher vaspin concentration accompanying an increasing insulin resistance and a higher triglycerides concentration indicates a potential involvement of this adipocytokine in the complex pathogenesis of insulin sensitivity.
3. Vaspin is involved in the modulation of subclinical inflammation.
4. Vaspin does not seem to be directly involved in the pathomechanism underlying the development of arterial stiffness.
5. The role of vaspin in managing the blood pressure has not been confirmed.

Key words: vaspin, obesity, fatty tissue, adipocytokines

XI. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Porównanie stężenia waspiny w grupie badanej i grupie kontrolnej	42
Wykres 2 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a wskaźnikiem BMI i procentową zawartością tkanki tłuszczowej w badanej populacji.....	44
Wykres 3 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a obwodem talii w badanej populacji	45
Wykres 4 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a procentową zawartością tkanki tłuszczowej w grupie badanej	46
Wykres 5 Porównanie stężenia triglicerydów w grupie badanej i grupie kontrolnej	48
Wykres 6 Porównanie wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie badanej i grupie kontrolnej	49
Wykres 7 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a stężeniem triglicerydów w surowicy w badanej populacji	51
Wykres 8 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a wskaźnikiem HOMA-IR w badanej populacji.....	51
Wykres 9 Porównanie stężenia hsCRP w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	53
Wykres 10 Porównanie stężenia Il-6 w grupie badanej i grupie kontrolnej	54
Wykres 11 Porównanie wartości wskaźnika sztywności naczyń w grupie badanej i grupie kontrolnej	55
Wykres 12 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a stężeniem hsCRP w surowicy w badanej populacji.....	56
Wykres 13 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny w surowicy a stężeniem Il-6 w surowicy w badanej populacji.....	57
Wykres 14 Dodatnia korelacja między stężeniem waspiny a stężeniem hsCRP w surowicy w grupie badanej	58

XII. SPIS TABEL

Tabela 1 Wartości referencyjne wskaźnika BMI.....	11
Tabela 2 Charakterystyka badanej populacji	41
Tabela 3 Porównanie stężenia waspiny w grupie badanej i grupie kontrolnej	42
Tabela 4 Porównanie wartości parametrów antropometrycznych w grupie badanej i grupie kontrolnej	43
Tabela 5 Korelacje między stężeniem waspiny a parametrami antropometrycznymi w badanej populacji	44
Tabela 6 Korelacja między stężeniem waspiny a parametrami antropometrycznymi w grupie badanej	46
Tabela 7 Porównanie stężeń poszczególnych frakcji gospodarki lipidowej w surowicy w grupie badanej i grupie kontrolnej	47
Tabela 8 Porównanie stężenia glukozy, insuliny oraz wskaźnika HOMA-IR w grupie badanej i grupie kontrolnej	49
Tabela 9 Korelacje między stężeniem waspiny a parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej w badanej populacji	50
Tabela 10 Korelacje między stężeniem waspiny a parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej w grupie badanej	52
Tabela 11 Porównanie stężenia hsCRP i Il-6 w grupie badanej i grupie kontrolnej	53
Tabela 12 Porównanie wartości wskaźnika sztywności naczyń w grupie badanej i grupie kontrolnej	54
Tabela 13 Korelacje między stężeniem waspiny a hsCRP, Il-6 i SI w badanej populacji	56
Tabela 14 Korelacja między stężeniem waspiny a hsCRP, Il-6 i SI w grupie badanej ..	57
Tabela 15 Porównanie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie badanej i grupie kontrolnej	59
Tabela 16 Korelacja między stężeniem waspiny a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w badanej populacji	59
Tabela 17 Korelacja między stężeniem waspiny a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie badanej	59

XIII. PIŚMIENNICTWO

1. Donato KA. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1855-1867. doi:10.1001/archinte.158.17.1855
2. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM. Obesity: The gateway to ill health - An EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6(2):117-120. doi:10.1159/000350627
3. James WPT. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes*. 2008;32:S120-S126. doi:10.1038/ijo.2008.247
4. Dee A, Kearns K, O'Neill C, et al. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: A systematic review. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):242. doi:10.1186/1756-0500-7-242
5. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378(9793):815-825. doi:10.1016/S0140-6736(11)60814-3
6. Cawley J. An economy of scales: A selective review of obesity's economic causes, consequences, and solutions. *J Health Econ*. 2015;43:244-268. doi:10.1016/j.jhealeco.2015.03.001
7. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804-814. doi:10.1016/S0140-6736(11)60813-1
8. Lusk JL. Economics and obesity policy. *Int J Obes*. 2017;41(6):831-834. doi:10.1038/ijo.2017.5
9. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? In: *Advances in Nutrition*. Vol 10. Oxford University Press; 2019:S4-S9. doi:10.1093/advances/nmy055
10. Obesity and overweight. Accessed June 28, 2019. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
11. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification E and T of O in A (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Published online 1998. Accessed January 31, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>

12. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874) - The average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):47-51. doi:10.1093/ndt/gfm517
13. Peterson CM, Thomas DM, Blackburn GL, Heymsfield SB. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(5):1197-1203. doi:10.3945/ajcn.115.121178
14. Alejandro W-S, Ortega Sofia V, Pablo W-A. Validation of the Broca index as the most practical method to calculate the ideal body weight. *J Clin Investig Stud*. 2018;1(1):1-4. doi:10.15761/jcis.1000105
15. Mundodan JM, Saju CR, Joshy VM. *Utility of Broca's Index in Assessing Body Mass: Analysis of Anthropometric Measures from a Cross Sectional Study*. Vol 10.; 2019. Accessed January 31, 2021. www.njcmindia.org
16. Matuszak M, Suliburska J, Higieny K, Człowieka Ż. Znaczenie redukcji masy ciała w leczeniu chorób metabolicznych The importance of weight loss for the treatment of metabolic disorders. *Forum Zaburzen Metab*. 2012;3:104-109. Accessed May 28, 2019. www.fzm.viamedica.pl
17. Mazic S, Djelic M, Suzic J, et al. Overweight in trained subjects-are we looking at wrong numbers? (Body mass index compared with body fat percentage in estimating overweight in athletes.). *Gen Physiol Biophys*. 2009;Special Is(28):200-204.
18. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(6):693-700. doi:10.1097/MCO.0b013e328312c37d
19. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: Overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):2-5. doi:10.1038/ejcn.2009.139
20. Das MK, Bhattacharyya N, Bhattacharyya AK. WHO child growth standards. *Eur J Pediatr*. 2010;169(2):253-255. doi:10.1007/s00431-009-1041-x
21. Lewitt A, Mądro E, Krupienicz Zakład Podstaw Pielęgniarstwa Akademii Medycznej Warszawie A. Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA) Theoretical foundations and practical applications of bioelectrical impedance analysis (BIA). *Endocrinol Obes Metab Disord*. 2007;2(4):79-84. Accessed January 31, 2021. www.endokrynologia.viamedica.pl
22. Willett K, Jiang R, Lenart E, Spiegelman D, Willett W. Comparison of Bioelectrical Impedance and BMI in Predicting Obesity-Related Medical Conditions*.

Obesity. 2006;14(3):480-490. doi:10.1038/oby.2006.63

23. Ponti F, Plazzi A, Guglielmi G, Marchesini G, Bazzocchi A. Body composition, dual-energy X-ray absorptiometry and obesity: the paradigm of fat (re)distribution.

BJR|case reports. 2019;5:20170078. doi:10.1259/bjrcr.20170078

24. Lee SJ, Liu J, Yao J, Kanarek A, Summers RM, Pickhardt PJ. Fully automated segmentation and quantification of visceral and subcutaneous fat at abdominal CT: Application to a longitudinal adult screening cohort. *Br J Radiol*. 2018;91:20170968. doi:10.1259/bjr.20170968

25. Kiefer LS, Fabian J, Lorbeer R, et al. Inter- and intra-observer variability of an anatomical landmark-based, manual segmentation method by MRI for the assessment of skeletal muscle fat content and area in subjects from the general population. *Br J Radiol*. 2018;91:20180019. doi:10.1259/bjr.20180019

26. Borga M. MRI adipose tissue and muscle composition analysis-a review of automation techniques. *Br J Radiol*. 2018;91:20180252. doi:10.1259/bjr.20180252

27. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, et al. Overcoming obesity: An initial economic analysis Discussion paper. *McKinsey Glob Inst*. 2014;(November):1-71.

28. WHO. World health statistics 2015. Published 2015. Accessed February 2, 2021. <https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-health-statistics-2015.pdf>

29. Seidell JC. Time trends in obesity: An epidemiological perspective. *Horm Metab Res*. 1997;29(4):155-158. doi:10.1055/s-2007-979011

30. Rywik S, Pająk A, Broda G, Szcześniewska D RT. Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach Polski - Pol-MONICA Bis Project. *Med Metabol*. 2003;(2):8-15.

31. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A, Wołkiewicz E, Jakubowski Z, Łysiak-Szydłowska W, Bautembach S WB. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. *Kardiologia Pol*. 2004;(64):1-26.

32. Gdański Uniwersytet Medyczny: Wyniki badania NATPOL 2011 ogłoszone. Accessed February 2, 2021. <https://gumed.edu.pl/16091.html>

33. Biela U, Pająk A, Kaczmarczyk-Chałas K, et al. Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol (Polish Heart Journal)*. 2005;63(IV):60-63.

34. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A, et al. Multi-centre National Population Health

- Examination Survey (WOBASZ II study): Assumptions, methods, and implementation. *Kardiologia Polska*. 2016;74(7):681-690. doi:10.5603/KP.a2015.0235
35. Murawska-ciałowicz E. Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów Adipose tissue – morphological and biochemical characteristic of different depots. *Postępy Hig Med Dosw*. 2017;71:466-484.
 36. Barczyk A, Kutkowska-kaźmierczak A, Castañeda J, Obersztyn E, Patogeneza GO. Aspekty Kliniczne I Diagnostyczne the Genetics of Obesity , Pathogenetic ,. 2017;(1):186-202.
 37. Tang QQ, Stem F, Billon N, Larsson B. Tłuszcz – biały , brunatny i beżowy : rola w otyłości White , brown , beige adipose tissue : the role in obesity. 2016;52(2):149-152.
 38. Wójcik B, Górski J. Brunatna tkanka tłuszczowa u dorosłego człowieka : występowanie i funkcja (Brown adipose tissue in adult humans : distribution and function). *Endokrynol Otyłość i Zaburzenia Przemiany Mater*. 2011;7(1):34-40.
 39. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):329-339. doi:10.1079/pns200194
 40. Cui X-B, Chen S-Y. White adipose tissue browning and obesity. *J Biomed Res*. 2017;31(December 2016):1-2. doi:10.7555/JBR.31.20160101
 41. Proença ARG, Sertié RAL, Oliveira AC, et al. New concepts in white adipose tissue physiology. *Brazilian J Med Biol Res*. 2014;47(3):192-205. doi:10.1590/1414-431X20132911
 42. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-18. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
 43. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol*. 2012;205(2):194-208. doi:10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x
 44. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
 45. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. doi:10.3390/ijms20092358
 46. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential

- Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1216783. doi:10.1155/2016/1216783
47. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-1240. doi:10.3390/nu5041218
 48. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. Pathogenesis of insulin resistance and atherogenic dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(4):362-370. doi:10.14218/JCTH.2019.00028
 49. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. doi:10.1186/s12872-017-0591-5
 50. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res*. 2016;118(11):1723-1735. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306825
 51. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2017;1863(5):1026-1036. doi:10.1016/j.bbadis.2017.01.016
 52. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, et al. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: Emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin*. 2004;22(4):485-504. doi:10.1016/j.ccl.2004.06.005
 53. Serván PR. Obesidad y diabetes. *Nutr Hosp*. 2013;28(SUPPL.5):138-143. doi:10.3305/nh.2013.28.sup5.6929
 54. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42(4 Pt 1):468-473. doi:10.1161/01.HYP.0000090360.78539.CD
 55. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*. 2018;217(7):1-17. doi:10.1083/jcb.201802095
 56. James DE, Piper RC. Insulin resistance, diabetes, and the insulin-regulated trafficking of GLUT-4. *J Cell Biol*. 1994;126(5):1123-1126. doi:10.1083/jcb.126.5.1123
 57. Klip A, McGraw TE, James DE. Thirty sweet years of GLUT4. *J Biol Chem*. 2019;294(30):11369-11381. doi:10.1074/jbc.REV119.008351
 58. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. In: *Diabetes and Vascular Disease Research*. Vol 4(suppl 3). Diab Vasc Dis Res; 2007:S2-S4.

doi:10.3132/dvdr.2007.049

59. Hruby A, Manson JAE, Qi L, et al. Determinants and consequences of obesity. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1656-1662. doi:10.2105/AJPH.2016.303326
60. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): A risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29(10):2004-2013. doi:10.1097/HJH.0b013e32834a8a42
61. Kosmala W, Spring A P-KM. Left Ventricular Hypertrophy - Pathophysiology, Prognostic Significance, Treatment. 2006;15(1):135-140.
62. R. Andrzejak, R. Poręba AD. Przerost i przebudowa serca u chorych na nadciśnienie tętnicze. *Arter Hypertens*. 2003;7(1):35-43.
63. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus sex differences: The Tromso study, 1986-1995. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2847-2853. doi:10.1001/archinte.160.18.2847
64. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-1069. doi:10.7150/ijbs.7502
65. Gimbrone MA, García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):9-15. doi:10.1016/j.carpath.2012.06.006
66. Nakayama T, Wang Z. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:535918. doi:10.1155/2010/535918
67. Wen W, Peng B, Tang X, et al. Prevalence of High Arterial Stiffness and Gender-specific Differences in the Relationships with Classical Cardiovascular Risk Factors. *J Atheroscler Thromb*. 2014;22(7):706-717. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/22/7/22_26690/_article
68. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel Mechanisms Responsible for Postmenopausal Hypertension. *Hypertension*. 2004;43(5):918-923. doi:10.1161/01.HYP.0000124670.03674.15
69. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens*. 2000;14(10-11):691-704. doi:10.1038/sj.jhh.1001095
70. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):280-287. doi:10.1001/jamacardio.2018.0022
71. Lam BCC, Koh GCH, Chen C, Wong MTK, Fallows SJ. Comparison of Body

- Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI), Waist Circumference (WC), Waist-To-Hip Ratio (WHR) and Waist-To-Height Ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122985. doi:10.1371/journal.pone.0122985
72. Fernström M, Fernberg U, Hurtig-Wennlöf A. The importance of cardiorespiratory fitness and sleep duration in early CVD prevention: BMI, resting heart rate and questions about sleep patterns are suggested in risk assessment of young adults, 18–25 years: The cross-sectional lifestyle, biomarkers and. *BMC Public Health*. 2020;20:1715. doi:10.1186/s12889-020-09801-3
73. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):266-279. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001
74. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(4):996-1004. doi:10.1016/0735-1097(88)90467-6
75. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GGS, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1309-1319. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.042
76. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4). doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
77. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Weight of the obesity epidemic: Rising stroke rates among middle-aged women in the United States. *Stroke*. 2010;41(7):1371-1375. doi:10.1161/STROKEAHA.109.577510
78. Shakiba M, Mansournia MA, Kaufman JS. Estimating Effect of Obesity on Stroke Using G-Estimation: The ARIC study. *Obesity*. 2019;27(2):304-308. doi:10.1002/oby.22365
79. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J*. 2019;40(34):2849-2855. doi:10.1093/eurheartj/ehz391
80. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
81. Molisz A, Faściszewska M, Woźakowska-Kapłon B, Siebert J. Prędkość fali tętna

- wartości referencyjne i zastosowanie. *Folia Cardiol.* 2015;10(4):268-274.
doi:10.5603/fc.2015.0048
82. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357.
doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
83. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
84. Wilk B. Ocena sztywności tętnic na podstawie analizy kształtu fali tętna obwodowego. *PAK.* 2009;(12):1001-1003.
85. Cymerys M, Pupek-musialik D. Sztywność naczyń tętniczych jako nowy marker chorób. *Przegląd Kardiologiczny.* 2011;6(4):263-267.
86. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(2):6. doi:10.1007/s11886-020-1257-y
87. Belyavskiy E, Pieske-Kraigher E, Tadic M. Obstructive sleep apnea, hypertension, and obesity: A dangerous triad. *J Clin Hypertens.* 2019;21(10):1591-1593.
doi:10.1111/jch.13688
88. Legro RS. Obesity and PCOS: Implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med.* 2012;30(6):496-506. doi:10.1055/s-0032-1328878
89. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: Mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356.
doi:10.1136/bmj.j1
90. Sarwer DB, Hanson AJ, Voeller J, Steffen K. Obesity and Sexual Functioning. *Curr Obes Rep.* 2018;7(4):301-307. doi:10.1007/s13679-018-0319-6
91. Esfahani SB, Pal S. Obesity, mental health, and sexual dysfunction: A critical review. *Heal Psychol Open.* 2018;5(2):2055102918786867.
doi:10.1177/2055102918786867
92. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev.* 2007;8(s1):13-17. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00311.x
93. Hjartåker A, Langseth H, Weiderpass E. Obesity and diabetes epidemics: Cancer repercussions. *Adv Exp Med Biol.* 2008;630:72-93. doi:10.1007/978-0-387-78818-0_6
94. Thijssen E, Van Caam A, Van Der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: Pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in

- obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;54(4):588-600. doi:10.1093/rheumatology/keu464
95. Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? In: *International Journal of Clinical Practice*. Vol 62. Wiley-Blackwell; 2008:1474-1483. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01848.x
 96. Sperling M, Grzelak T, Czyżewska K. Endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej w ujęciu historycznym. *Hygeia Public Heal*. 2016;51(4):339-342.
 97. Musi N, Guardado-Mendoza R. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Cell Endocrinol Heal Dis*. 2014;89(6):229-237. doi:10.1016/B978-0-12-408134-5.00014-7
 98. Farb MG, Gokce N. Visceral adiposopathy: A vascular perspective. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(2):125-136. doi:10.1515/hmbci-2014-0047
 99. Friedman J. The long road to leptin. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4727-4734. doi:10.1172/JCI91578
 100. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1321. doi:10.3390/ijms18061321
 101. Kishimoto T. Interleukin-6: Discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(suppl 2):S2. doi:10.1186/ar1916
 102. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2001;280(5 43-5):745-751. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.5.e745
 103. Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230-240. doi:10.1016/j.molmet.2014.01.005
 104. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(30):10610-10615. doi:10.1073/pnas.0504703102
 105. Yang L, Chen SJ, Yuan GY, Wang D, Chen JJ. Changes and clinical significance of serum vaspin levels in patients with type 2 diabetes. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):11356-11361. doi:10.4238/2015.September.25.2
 106. Youn B, Klo N, Lee N, et al. Serum Vaspin Concentrations in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2008;57:372-377. doi:10.2337/db07-1045.Additional
 107. Jeong E, Youn BS, Kim DW, et al. Circadian rhythm of serum vaspin in healthy male volunteers: Relation to meals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1869-1875. doi:10.1210/jc.2009-1088

108. Huntington JA, Read RJ, Carrell RW. Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation. *Nature*. 2000;407(6806):923-926. doi:10.1038/35038119
109. Heiker JT, Klötting N, Kovacs P, et al. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(14):2569-2583. doi:10.1007/s00018-013-1258-8
110. Ulbricht D, Tindall CA, Oertwig K, Hanke S, Sträter N, Heiker JT. Kallikrein-related peptidase 14 is the second KLK protease targeted by the serpin vaspin. *Biol Chem*. 2018;399(9):1079-1084. doi:10.1515/hsz-2018-0108
111. Ulbricht D, Oertwig K, Arnsburg K, et al. Basic residues of β -sheet a contribute to heparin binding and activation of vaspin (serpin A12). *J Biol Chem*. 2017;292(3):994-1004. doi:10.1074/jbc.M116.748020
112. Saalbach A, Tremel J, Herbert D, et al. Anti-Inflammatory Action of Keratinocyte-Derived Vaspin. *Am J Pathol*. 2016;186(3):639-651. doi:10.1016/j.ajpath.2015.10.030
113. Ekholm E, Egelrud T. Stratum corneum chymotryptic enzyme in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1999;291(4):195-200. doi:10.1007/s004030050393
114. Kasparek P, Ileninova Z, Zbodakova O, et al. KLK5 and KLK7 Ablation Fully Rescues Lethality of Netherton Syndrome-Like Phenotype. *PLoS Genet*. 2017;13(1):e1006566. doi:10.1371/journal.pgen.1006566
115. Schultz S, Saalbach A, Heiker JT, et al. Proteolytic activation of prochemerin by kallikrein 7 breaks an ionic linkage and results in C-terminal rearrangement. *Biochem J*. 2013;452(2):271-280. doi:10.1042/BJ20121880
116. Zieger K, Weiner J, Kunath A, et al. Ablation of kallikrein 7 (KLK7) in adipose tissue ameliorates metabolic consequences of high fat diet-induced obesity by counteracting adipose tissue inflammation in vivo. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(4):727-742. doi:10.1007/s00018-017-2658-y
117. Tindall CA, Dommel S, Riedl V, et al. Membrane phospholipids and polyphosphates as cofactors and binding molecules of SERPINA12 (Vaspin). *Molecules*. 2020;25(8):1992. doi:10.3390/molecules25081992
118. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(30):10610-10615. doi:10.1073/pnas.0504703102
119. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. Vaspin Increases Nitric Oxide Bioavailability through the Reduction of Asymmetric Dimethylarginine in Vascular Endothelial Cells.

- Grundmann S, ed. *PLoS One*. 2012;7(12):e52346. doi:10.1371/journal.pone.0052346
120. Jung C, Lee M, Kang Y, et al. Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):41. doi:10.1186/1475-2840-13-41
121. Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Vaspin prevents TNF- α -induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF- κ B and PKC θ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Res*. 2011;64(5):493-500. doi:10.1016/j.phrs.2011.06.001
122. Fu B-D, Yamawaki H, Okada M, Hara Y. Vaspin can not inhibit TNF- α -induced inflammation of human umbilical vein endothelial cells. *J Vet Med Sci*. 2009;71(9):1201-1207. Accessed May 28, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801900>
123. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011;12(1):60. doi:10.1186/1471-2350-12-60
124. Esteghamati A, Noshad S, Mousavizadeh M, Zandieh A, Nakhjavani M. Association of vaspin with metabolic syndrome: the pivotal role of insulin resistance. *Diabetes Metab J*. 2014;38(2):143-149. doi:10.4093/dmj.2014.38.2.143
125. Korek E, Krauss H. Nowe adipokiny o potencjalnym znaczeniu w patogenezie otyłości i zaburzeń metabolicznych. *Postepy Hig Med Dosw*. 2015;69:799-810.
126. Olszanecka-glinianowicz M, Kocełak P, Orlik B, Handzlik G, Juszczak Ł. Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności ? *Endokrynol Otyłość i Zaburzenia Przemiany Mater*. 2009;4:236-244. doi:10.1007/s11695-009-9882-y
127. Brunetti L, Di Nisio C, Recinella L, et al. Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat. *Peptides*. 2011;32(9):1866-1871. doi:10.1016/j.peptides.2011.08.003
128. Saghebjo M, Shabanpour Omali J, Fathi R. Effects of 8 weeks progressive resistive training on plasma chemerin levels in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2013;5(2):123-124. doi:10.1111/1753-0407.12032
129. Handisurya A, Riedl M, Vila G, et al. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg*. 2010;20(2):198-203. doi:10.1007/s11695-009-9882-y
130. Golpaie A, Tajik N, Masoudkabar F, et al. Short-term effect of weight loss through

- restrictive bariatric surgery on serum levels of vaspin in morbidly obese subjects. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(4):181-186. doi:10.1684/ecn.2011.0295
131. Gkiomisi A, Makedou KG, Anastasilakis AD, et al. Serum vaspin levels in women with and without gestational diabetes mellitus during pregnancy and postpartum. *Cytokine.* 2013;61(1):127-132. doi:10.1016/j.cyto.2012.09.006
132. Czuba M, Mosiewicz J. Vaspin in Serum and Urine of Post-Partum Women with Excessive Gestational Weight Gain. *Med.* 2019;55(3):76. doi:10.3390/medicina55030076
133. Breitfeld J, Tonjes A GM-T. Role of vaspin in human eating behaviour. *PLoS One.* 2013;8(1):e54140.
134. Tanna N, Patel K, Moore AE, Dulnoan D, Edwards S, Hampson G. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(12):1345-1353. doi:10.1007/s40618-017-0711-1
135. Karbek B, Bozkurt NC, Topaloglu O, et al. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2014;39(2):99-105. Accessed May 28, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736484>
136. Kobat MA, Celik A, Balin M, et al. The Investigation of Serum Vaspin Level in Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *J Clin Med Res.* 2012;4(2):110-113. doi:10.4021/jocmr841w
137. Kadoglou NPE, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease—Kozani study. *Clin Chim Acta.* 2011;412(1-2):48-52. doi:10.1016/j.cca.2010.09.012
138. Zhou X, Chen Y, Tao Y, Zhang W, Xu W, Lu X. Serum Vaspin as a Predictor of Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(2):e010934. doi:10.1161/JAHA.118.010934
139. Aust G, Richter O, Rohm S, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):262-266. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.028
140. Böhm C, Benz V, Clemenz M, et al. Sexual dimorphism in obesity-mediated left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2013;305(2):H211-H218. doi:10.1152/ajpheart.00593.2012

141. Coban M, Tasli L, Turgut S, Özkan S, Ata MT, Akın F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):74. doi:10.5021/ad.2016.28.1.74
142. Kameshima S, Sakamoto Y, Okada M, Yamawaki H. Vaspin prevents elevation of blood pressure through inhibition of peripheral vascular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol*. 2016;217(2):120-129. doi:10.1111/apha.12636
143. Mohamed MS, Abushady MM, Abdelsalam MM, Maher MM, Hendawy LM, Ibrahim RH. The relationship between Serum Vaspin and atherogenic risk factors in T2DM. *Endocr Abstr*. 2017;49:EP497. doi:10.1530/endoabs.49.EP497
144. Pazgan-simon M, Id MK, Zuwała-jagiełło J, et al. Serum visfatin and vaspin levels in hepatocellular carcinoma (HCC). *PLoS Genet*. 2020;15(1):e0227459.
145. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(1):430-436. doi:10.1016/j.bbrc.2005.11.039
146. Pan Z, Zhuang X, Li X, et al. Significance of vaspin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Exp Ther Med*. 2016;11(3):841-845. doi:10.3892/etm.2016.2997
147. Motawi TMK, Mahdy SG, El-Sawalhi MM, Ali EN, El-Telbany RFA. Serum levels of chemerin, apelin, vaspin, and omentin-1 in obese type 2 diabetic Egyptian patients with coronary artery stenosis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(1):38-44. doi:10.1139/cjpp-2017-0272
148. Feng R, Li Y, Wang C, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):88-94. doi:10.1016/j.diabres.2014.07.026
149. Alizadeh S, Mirzaei K, Mohammadi C, Keshavarz SA, Maghbooli Z. Circulating omentin-1 might be associated with metabolic health status in different phenotypes of body size. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(6):567-574. doi:10.1590/2359-39970000000269
150. Çınar N, Gülçelik NE, Aydın K, Akın Ş, Usman A, Gürlek A. Serum vaspin levels in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):563-569. doi:10.1530/EJE-11-0180
151. Tony EE, Saleem T, Zakhary M, Ahmed N, Kamel S. Levels of serum vaspin and tumor necrosis factor- α in patients with type 2 diabetes mellitus in relation to kidney function and glycemic control. *J Egypt Soc Nephrol Transplant*. 2016;16(4):131.

doi:10.4103/jesnt.jesnt_31_16

152. Wang HH, Wang QF. Low vaspin levels are related to endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Brazilian J Med Biol Res.* 2016;49(7):e5231.

doi:10.1590/1414-431x20165231

153. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(3):327-333. doi:10.1517/13543784.17.3.327

154. Kovacs P, Miehle K, Sandner B, Stumvoll M, Blüher M. Insulin administration acutely decreases vaspin serum concentrations in humans. *Obes Facts.* 2013;6(1):86-88.

doi:10.1159/000348836

155. Aliasghari F, Izadi A, Jabbari M, et al. Are Vaspin and Omentin-1 Related to Insulin Resistance, Blood Pressure and Inflammation in NAFLD Patients? *J Med Biochem.* 2018;37(4):470-475. doi:10.2478/jomb-2018-0006

156. Loeffelholz C von, Möhlig M, Arafat AM, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol.*

2010;162(3):507-513. doi:10.1530/EJE-09-0737

157. Bilir BE GS et al. The effects of fat distribution and some adipokines on insulin resistance in subjects with prediabetes. *Endokrynol Pol.* 2016;67(3):277-282.

158. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum Levels of the Adipokine Vaspin in Relation to Metabolic and Renal Parameters. *J Clin Endocrinol Metab.*

2008;93(1):247-251. doi:10.1210/jc.2007-1853

159. Yang W, Li Y, Tian T, Wang L, Lee P, Hua Q. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):67. doi:10.1186/s12902-017-0216-0

160. Yang H, Huang Y, Gai C, Chai G, Lee S. Serum vaspin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* Published online September 22, 2020. doi:10.1111/jdi.13385

161. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Abeeleh JA, Mhaidat NM, Abu-Abeeleh M. Effect of statin therapy on vaspin levels in type 2 diabetic patients. *Clin Pharmacol Adv Appl.*

2013;5:33-38. doi:10.2147/CPAA.S42496

162. Werida R, Khedr L, Din El Sisi A El, Salama M. Effect of rosuvastatin on serum levels of vaspin and visfatin in patients with CAD. *Curr Res Cardiol.* 2018;05(02):26-

29. doi:10.4172/2368-0512.1000107

163. Weng Y, Yu ZF, Cheng YS, et al. Serum vaspin level as a predictive indicator in the amelioration of fatty liver and metabolic disturbance in patients with severe obesity

- after laparoscopic vertical banded gastroplasty. *Med.* 2017;96(30):e7498.
doi:10.1097/MD.00000000000007498
164. Yamawaki H. Vascular Effects of Novel Adipocytokines: Focus on Vascular Contractility and Inflammatory Responses. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(3):307-310.
doi:10.1248/bpb.34.307
 165. Morisaki T, Takeshima F, Fukuda H, et al. High Serum Vaspin Concentrations in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(2):315-321. doi:10.1007/s10620-013-2905-5
 166. Ataseven A, Kesli R. Novel inflammatory markers in psoriasis vulgaris: vaspin, vascular adhesion protein-1 (VAP-1), and YKL-40. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(3):244-250. Accessed May 29, 2019.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25279492>
 167. Karbek B, Bozkurt NC, Topaloglu O, et al. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2014;39(2):99-105. Accessed April 29, 2019.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736484>
 168. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, et al. Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):138-140. Accessed May 29, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329536>
 169. Qi D, Wang D, Zhang C, et al. Vaspin protects against LPS-induced ARDS by inhibiting inflammation, apoptosis and reactive oxygen species generation in pulmonary endothelial cells via the Akt/GSK-3 β pathway. *Int J Mol Med.* 2017;40(6):1803-1817.
doi:10.3892/IJMM.2017.3176
 170. Sato K, Shirai R, Yamaguchi M, Yamashita T, Shibata K. Anti-Atherogenic Effects of Vaspin on Human Aortic Smooth Muscle Cell / Macrophage Responses and Hyperlipidemic Mouse Plaque Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1732.
doi:10.3390/ijms19061732
 171. Tanna N, Patel K, Moore AE, Dulnoan D, Edwards S, Hampson G. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(12):1345-1353. doi:10.1007/s40618-017-0711-1
 172. Esaki E, Adachi H, Hirai Y, et al. Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):248-

252. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2013.12.040

173. Aust G, Richter O, Rohm S, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):262-266.

doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.028