

Polimorfizmy rs2058539 oraz rs10953505 genu wisfatyny, jej stężenie w surowicy krwi a występowanie nadwagi i otyłości u pacjentów zgłaszających się do poradni podstawowej opieki zdrowotnej

**Rs2058539 and rs10953505 visfatin gene polymorphisms their plasma
concentrations and occurrence of overweight and obesity
among patients reporting to primary healthcare clinic**

Ewa Kała, Izabela Bodek, Oliwia Trelńska, Patrycja Gładysz, Oskar Lepiarczyk, Aleksandra Śmigel, Mateusz Gola,
Mirosław Śnit, Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

WSTĘP: Wisfatyna jest stosunkowo niedawno odkrytą adipocytokiną, wykazującą m.in. efekt insulinomimetyczny. Udział badanych polimorfizmów genu kodującego wisfatynę oraz poziom jej stężenia w surowicy krwi w rozwoju nadwagi i otyłości pozostaje nadal kontrowersyjny.

CEL PRACY: Ocena potencjalnego związku między wybranymi polimorfizmami genu wisfatyny, jej stężeniem w surowicy krwi a występowaniem nadwagi i otyłości w populacji pacjentów zgłaszających się do poradni ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).

MATERIAŁ I METODYKA: Badaniem objęto łącznie 476 dorosłych pacjentów z rejonu Polski Południowej, którzy kolejno zgłaszali się po poradę do POZ. Badanych podzielono na 3 grupy, opierając się na wartości obwodu pasa (grupa kontrolna, grupa z otyłością, grupa z nadwagą). Genotypowanie polimorfizmów genu wisfatyny (rs2058539 oraz rs10953505) prowadzono z wykorzystaniem znakowanych fluorescencyjnie sond, używając gotowych zestawów do oznaczania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu-TaqManPre-designed SNP Genotypie Assai (Applied Biosystems). Stężenia wisfatyny w surowicy krwi oznaczano metodą ELISA. Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Statistica 8.0.

WYNIKI: Badania wykazały brak korelacji między występowaniem badanych polimorfizmów genu wisfatyny a jej stężeniem w surowicy krwi. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w występowaniu polimorfizmu rs2058539 między osobami z nadwagą a osobami z prawidłowym obwodem pasa. Ponadto zaobserwowano znamienne częstsze występowanie allelu „C” polimorfizmu rs2058539 u osób z nadwagą.

WNIOSKI: 1. Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że polimorfizm rs2058539 genu wisfatyny może brać udział w patogenezie nadmiernego wzrostu masy ciała. 2. Nie stwierdza się zależności między badanymi polimorfizmami a stężeniem wisfatyny w surowicy krwi.

SŁOWA KLUCZOWE

nadwaga, otyłość, polimorfizm SNP, wisfatyna

Received: 20.01.2015

Revised: 02.04.2015

Accepted: 02.04.2015

Published online: 23.12.2015

Adres do korespondencji: Prof Władysław Jan Grzeszczak, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, 41-800 Zabrze, ul. 3. Maja 13-15, tel. +48, e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

ABSTRACT

INTRODUCTION: Visfatin is a newly discovered adipocytokine displaying insulin-mimetic properties. The role of the investigated polymorphisms in visfatin coding genes and their blood plasma levels in the development of increased body mass remains controversial.

AIM: The aim of the study is to assess a potential correlation between selected visfatin gene polymorphisms, their plasma concentration, and the prevalence of overweight and obesity in patients reporting to a primary healthcare clinic.

MATERIALS AND METHODS: The study included 476 adult patients from southern regions of Poland reporting to a primary healthcare clinic. The subjects were divided into 3 groups based on the value of waist circumference. The genotyping of visfatin gene polymorphisms (rs2058539 and rs10953505) was conducted with fluorescently marked probes by using predesigned single nucleotide polymorphisms assessment sets – TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). The visfatin plasma levels were established using the ELISA method.

RESULTS: The study showed no correlation between visfatin plasma concentration and the examined gene polymorphisms. A statistically relevant difference in the occurrence of the rs2058539 polymorphism in obese persons in contrast to those with normal waist girth, was initially noted. An “A” allele of the rs2058539 polymorphism was significantly more often present in obese patients.

CONCLUSIONS: Based on the carried-out research, it can be concluded that the rs2058539 polymorphism of the visfatin gene can take part in the pathogenesis of excessive body weight increase. There is no correlation between the studied polymorphisms and visfatin plasma concentration.

KEY WORDS

overweight, obesity, polymorphism SNP, visfatin

WSTĘP

Otyłość definiowana jest przez WHO jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu w organizmie, prowadzące do pogorszenia stanu zdrowia. Zarówno otyłość, jak i nadwaga stanowią ogromny problem nie tylko dla osób nimi dotkniętych, ale także dla całego społeczeństwa. Według danych WHO, otyłość dotyczy ok. 1,6 mld osób na świecie [1], stanowiąc jeden z niezaprzeczalnych czynników ryzyka rozwoju schorzeń układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy oraz chorób nowotworowych. Na występowanie nadwagi i otyłości wpływa wiele czynników, wśród których istotne znaczenie przypisuje się czynnikom genetycznym. Do potencjalnych genów kandydatów uczestniczących w rozwoju otyłości należy gen kodujący białko wisfatynę, którego ekspresja jest obecna m.in. w adipocytach, głównie trzewnej tkanki tłuszczowej.

Wisfatyna została odkryta jako cytokina wydzielana przez aktywowane limfocyty szpikowe, powodująca dojrzewanie limfocytów pre-B wspólnie z interleukiną 7 (IL-7) oraz czynnikiem wzrostowym komórek pnia (*stem cell factor* – SCF) przez Samalą i wsp. [2]. Pod względem struktury wisfatyna wykazuje podobieństwo do enzymu fosforybozylotransferazy nikotynamidu (Nampt) katalizującego przekształcenie nikotynamidu w mononukleotyd nikotynamidowy (*nicotinamide mononucleotide* – NMN), będącego prekursorem w syntezie NAD⁺ w komórkach [3].

Liczne badania nad wisfatyną wykazały różnorodne funkcje z wisfatyną, w tym: działanie insulinomime-

tyczne [4], działanie immunomodulacyjne poprzez stymulację produkcji cytokin prozapalnych IL-1b, IL-6 oraz czynnika martwicy guza (TNF-a) [5], efekt antyapoptotyczny [6], pobudzanie angiogenezy [7] oraz indukcję stresu oksydacyjnego w komórkach [8]. Wykazano ponadto, że stężenie wisfatyny może korelować z insulinoopornością, wykładnikami zaburzeń metabolicznych w cukrzycy typu 2 [3] oraz otyłością [9,10].

Celem pracy było znalezienie odpowiedzi na trzy następujące pytania:

1. Czy stężenia wisfatyny u osób z otyłością, nadwagą oraz u osób bez tych zaburzeń są różne?
2. Czy rozkład wybranych polimorfizmów dla genu wisfatyny (rs 2058539 i rs 10953505) jest u osób z nadwagą i otyłością inny niż u osób zdrowych?
3. Czy istnieje związek między badanymi polimorfizmami wisfatyny a stężeniem wisfatyny u osób z grupy badanej oraz u osób z nadwagą i otyłością?

MATERIAŁ

Badaniem zostali objęci dorośli pacjenci leczący się w Poradni Ogólnej POZ Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Dobieszowicach (Polska, województwo Śląskie).

Udział w badaniach klinicznych proponowany był każdemu zgłaszającemu się po poradę pacjentowi, o ile nie cierpiał on na żadne ze schorzeń wykluczających uczestnictwo w badaniu, takich jak: schorzenia

endokrynologiczne (zespół Cushinga, hipo- i hipertyreoz, zespół policystycznych jajników), zaburzenia odżywiania na tle psychicznym, rozsiana choroba nowotworowa czy stosowanie niektórych leków (glikokortykosteroidy, estrogeny).

Po wstępnej kwalifikacji każdy z pełnoletnich ochotników podpisał świadomą, pisemną zgodę na udział w projekcie. Następnie został poddany badaniu lekarskiemu (badanie fizykalne, pomiar masy ciała, wzrostu oraz obwodu pasa na wysokości pępka).

Biorąc pod uwagę obwód pasa, pacjentów podzielono na trzy grupy:

- 1) z nadwagą (u kobiet ≥ 80 cm i < 88 cm, u mężczyzn ≥ 94 cm i < 102 cm),
- 2) z otyłością (≥ 88 cm u kobiet oraz ≥ 102 cm u mężczyzn),
- 3) grupa kontrolna (osoby z prawidłowym obwodem pasa).

Informacje na temat występowania schorzeń pacjenta (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca bądź inne zaburzenia metaboliczne lub hormonalne) pozyskiwano z przeprowadzonej ankiety. Weryfikowano je na podstawie przeprowadzanego przez lekarza badania fizykalnego oraz dostępnej dokumentacji medycznej pacjenta.

Badania przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej Śląskiej Izby Lekarskiej (Uchwała nr 20/2010).

Na udział w badaniu wyraziło zgodę 476 kolejnych pacjentów. Każdemu z nich pobrano w miejscowym laboratorium krew żylną (20 ml) do badań biochemicznych (cholesterol całkowity, triglicerydy, kreatynina, glukoza) oraz hormonalnych i genetycznych.

METODY

Badania biochemiczne

Cholesterol całkowity, triglicerydy, kreatyninę i glukozę oznaczano metodami spektrofotometrycznymi przy użyciu spektrofotometru Epoll 20 Bio, zaś insulinę metodą radioimmunologiczną.

Badania genetyczne

Z pobranego materiału (krew pacjenta) wyizolowano DNA zestawem firmy Epicentre Technologies w modyfikacji Laboratorium Kliniki i Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii SUM. Stężenie wyizolowanego DNA oznaczono spektromerem. W genie wisfatyny oznaczono polimorfizmy rs2058539 oraz rs10953505. Allele oznaczano metodą

polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) za pomocą gotowych zestawów firmy TaqManPre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). Do badania użyto znakowanych barwnikami sond (barwniki fluorescencyjne VIC i FAM). W aparacie 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems) wykonano łańcuchową reakcję polimerazy w czasie rzeczywistym (Real Time PCR) oraz dokonano identyfikacji alleli na podstawie pomiaru fluorescencji badanych próbek [11].

Oznaczenie wybranych wskaźników klinicznych

U badanych określono również współczynnik insulinooporności HOMA-IR oraz filtrację kłębuszkową według wzoru:

$$eGFR = 186 \cdot \text{kreatynina [mg\%]} - 1,1154 \cdot \text{wiek} - 0,203 \cdot (0,742 \text{ dla kobiet}) \text{ (MDRD)}$$

Stężenia wisfatyny w badanych próbkach mierzono metodą ELISA aparatem do czytania mikropłytek firmy Bio-Rad Model 680. Do oznaczenia użyto gotowych zestawów BioVendor: Human Visfatin (Nampt) ELISA. W zestawie przeciwciała zostały znakowane tetrametylobenzydyną (substrat dla enzymu HRP – peroksydaza chrzanowa). Stężenie oznaczono w surowicy metodą spektrofotometryczną przy długości fali 450 nm. Stężenie było wprost proporcjonalne do intensywności zabarwienia, obliczone na podstawie krzywej wzorcowej.

Analiza statystyczna

Dane o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe. Dane odbiegające od rozkładu normalnego, a także dane porządkowe przedstawiono jako medianę oraz kwartyle dolny i górny. Dane jakościowe przedstawiono w postaci wartości procentowych. Normalność rozkładu otrzymanych wyników oceniano na podstawie testu Shapiro-Wilka. Do porównania zmiennych dychotomicznych zastosowano test χ^2 lub test dokładny Fishera. Korelacje między parametrami oparto na korelacji liniowej Pearsona. W przypadku analiz wieloczynnikowych zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA (dla danych o rozkładzie normalnym i spełniających założenia analizy) oraz analizę ANOVA Kruskala-Wallisa (dla pozostałych danych). Jednorodność wariancji oceniono testem Hartleya. Do porównań *post-hoc* zastosowano test Duncana lub przez wielokrotne porównanie średnich rang. Za parametry istotne statystycznie uznawano zmienne, dla których poziom istotności p był mniejszy od 0,05. Obliczenia wykonano z użyciem programu Statistica 8.0 wersja PL.

Tabela I. Wyniki badań antropometrycznych i biochemicznych
Table I. Results of anthropometric and biochemical studies

Badania antropometryczne i biochemiczne	Grupa kontrolna	Badani z nadwagą	Badani z otyłością	Znamiennosc statystyczna p
Kobiety (%)	44 (16,4)	64 (23,9)	160 (59,7)	< 0,001
Mężczyźni (%)	94 (45,2)	50 (24,0)	64 (30,8)	< 0,001
Wiek (lata)	53 (18–84)	52 (18–88)	53 (18–80)	< 0,001
Obwód pasa (cm)				
– kobiety	74	84	100	< 0,001
– mężczyźni	84	96	109	< 0,001
Glukoza (mg%)	75 (69,0/81,0)	78,0 (71,0/85,0)	81,0 (75,0/92,0)	< 0,001
Insulina (μIU/ml)	8,84 (6,39/12,78)	11,55 (8,39/15,34)	13,63 (9,65/18,40)	< 0,001
Insulinooporność HOMA-IR	1,63 (1,23/2,42)	2,27 (1,64/2,96)	2,84 (0,94/18,40)	< 0,001
Występowanie cukrzycy	2,12%	4,09%	12,95%	< 0,001
Występowanie nadciśnienia tętniczego	25,5%	44,3%	61,13%	< 0,001
SBP (mmHg)	127 ± 11	131 ± 12	138 ± 14	< 0,001
DBP (mmHg)	78 ± 7	79 ± 9	81 ± 9	< 0,01
Cholesterol (mmol/l)	5,94 ± 1,5	6,19 ± 1,26	6,38 ± 1,26	< 0,01
Triglicerydy (mmol/l)	1,13 ± 1,01	1,46 ± 1,26	1,57 ± 1,23	< 0,002
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	92,3 ± 20,7	81,5 ± 19,6	75,4 ± 20,0	< 0,001

WYNIKI

1. Charakterystyka badanej grupy

Badana grupa liczyła 476 osób, w tym 268 (56,3%) kobiet oraz 208 (43,7%) mężczyzn. W wywiadzie 131 osób podawało palenie tytoniu, 40 (8,4%) chorowało na cukrzycę, 241 (50,6%) na nadciśnienie tętnicze, a u 69 (14,5%) wskaźnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy bądź równy 60 ml/min/1,73 m². Osoby z nadwagą i otyłością – w porównaniu z grupą kontrolną – cechowały się znacząco wyższym poziomem glukozy ($p < 0,001$), insuliny ($p < 0,001$) oraz większą insulinoopornością obliczaną za pomocą współczynnika HOMA-IR ($p < 0,001$). W grupie tej znacznie częściej występowały nadciśnienie tętnicze ($p < 0,001$) i zaburzenia metaboliczne, takie jak cukrzyca typu 2 ($p < 0,001$). U badanych z nadwagą i otyłością znacząco częściej stwierdzono zaburzenia gospodarki lipidowej (tab. I). Badanych z nadwagą i otyłością cechował także znacząco zmniejszony wskaźnik przesączania kłębuszkowego ($p < 0,001$). Wyniki badań antropometrycznych i biochemicznych przedstawiono w tabeli I.

2. Stężenie wisfatyny u badanych grupach

Stężenia wisfatyny w badanych grupach zestawiono w tabeli II. Należy podkreślić, iż badane grupy (osoby

zdrowe, z nadwagą i z otyłością) nie różniły się istotnie pod tym względem.

Tabela II. Stężenie wisfatyny we krwi w badanych grupach
Table II. Blood concentration of visfatin in investigated groups

Badana grupa	Średnie stężenie wisfatyny [ng/ml]
Grupa kontrolna	18,20 ± 6,0
Badani z nadwagą	13,10 ± 5,7
Badani z otyłością	15,60 ± 6,4

3. Rozkład genotypów dla polimorfizmu rs2058539 genu wisfatyny

Rozkład genotypów dla polimorfizmu rs 2058539 genu wisfatyny w całej grupie badawczej wynosił odpowiednio: homozygoty AA – 36%, heterozygoty AC – 48%, homozygoty CC – 16%. Nie wykazano znaczących statystycznie różnic między występowaniem badanego polimorfizmu a nadwagą i otyłością. Różnic tych również nie zaobserwowano po uwzględnieniu płci.

Biorąc pod uwagę rozmieszczenie alleli w badanych polimorfizmie zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupą kontrolną a grupą z otyłością. Okazało się, że allel C jest u osób z otyłością znacząco częstszy niż u osób z prawidłową masą ciała ($p < 0,0059$). Rozkład procentowy badanych polimorfizmów genu wisfatyny w poszczególnych grupach osób zaprezentowano w tabelach IIIa i IIIb.

Tabela IIIa. Rozkład ogólny procentowy genotypów badanych polimorfizmów
Table IIIa. General percentage distribution of investigated polymorphism genotypes

Polimorfizm rs2058539 [%]		Polimorfizm rs10953505 [%]	
AA	36	TT	47
AC	48	CT	17
CC	16	CC	36

Tabela IIIb. Rozkład polimorfizmu rs 2058539 w zależności od nadwagi i otyłości
Table IIIb. Distribution of rs 2058539 polymorphism depending on overweight and obesity

Genotypy	Grupa kontrolna	Badani z nadwagą	Badani z otyłością
AA	33	40	33
AC	48	48	47
CC	19	12	20

Tabela IV. Rozkład genotypów polimorfizmu rs10953505 w zależności od występowania nadwagi i otyłości
Table IV. Distribution of rs 10953505 polymorphism genotypes depending on prevalence of overweight and obesity

Genotypy	Grupa kontrolna	Badani z nadwagą	Badani z otyłością
TT	33	38	34
CT	48	46	47
CC	19	16	19

Tabela Va. Rozkład badanych alleli w całej badanej populacji
Table Va. Distribution of investigated alleles in whole examined group

Polimorfizm rs2058539 [%]		Polimorfizm rs10953505 [%]	
A	60	C	55,5
C	40	T	44,5

Tabela Vb. Rozmieszczenie alleli polimorfizmu rs2058539 w zależności od występowania nadwagi i otyłości
Table Vb. Distribution of rs 2058539 polymorphism depending on prevalence of overweight and obesity

Allele	Grupa kontrolna	Badani z nadwagą	Badani z otyłością
C	43	36	52
A	57	64	48

Tabela Vc. Rozmieszczenie alleli polimorfizmu rs10953505 w zależności od występowania nadwagi i otyłości
Table Vc. Distribution of rs 10953505 polymorphism depending on prevalence of overweight and obesity

Allele	Grupa kontrolna	Badani z nadwagą	Badani z otyłością
T	57	61	57
C	43	39	43

4. Rozkład genotypów dla polimorfizmu rs10953505 genu wisfatyny

Polimorfizm rs 10953505 genu wisfatyny w badanej grupie kształtował się następująco: homozygoty TT – 47%, heterozygoty CT – 17%, homozygoty CC – 36%. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między występowaniem badanych genotypów w grupie kontrolnej oraz u osób z nadwagą i otyłością. Po uwzględnieniu częstości występowania poszczególnych alleli również nie zauważono istotnych statystycznie różnic (tab. IV).

5. Rozkład alleli badanych polimorfizmów genu wisfatyny w poszczególnych grupach

W tabelach Va–c przedstawiono rozkład alleli badanych polimorfizmów genu wisfatyny u poszczególnych osób.

6. Badane polimorfizmy genu wisfatyny a stężenie wisfatyny w surowicy krwi

Zależność między badanymi polimorfizmami wisfatyny a stężeniem wisfatyny w badanych grupach osób ilustruje tabela VI.

Tabela VI. Zależność pomiędzy analizowanymi polimorfizmami wisfatyny a jej stężeniem w badanych grupach
Table VI. Relationship between analysed polymorphism of visfatin and concentration in examined groups

Polimorfizm	Genotypy	Średnie stężenie wisfatyny [ng/ml]
rs2058539	AC	15,30 ± 4,16
	CC	15,80 ± 3,84
	AA	12,70 ± 2,95
rs10953505	AT	14,90 ± 4,16
	TT	12,70 ± 4,56
	AA	16,40 ± 4,97

7. Badania korelacyjne

Nie wykazano znamienych statystycznie korelacji między badanymi polimorfizmami wisfatyny a jej stężeniem we krwi zarówno w całej badanej grupie, jak i u poszczególnych osób zdrowych z nadwagą i otyłością.

DYSKUSJA

Już od połowy lat 80. XX wieku wiadomo, że występowanie cukrzycy typu 2 jest ściśle związane z nie-

prawidłową masą ciała. Co więcej, częstość występowania tego schorzenia jest wprost proporcjonalna do stopnia otyłości [12]. Częstsze występowanie w otyłości cukrzycy i innych rodzajów zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest uwarunkowane wieloma czynnikami patofizjologicznymi. Niewątpliwie najistotniejsze znaczenie ma insulinooporność towarzysząca otyłości, a także inne elementy tzw. zespołu metabolicznego, szczególnie otyłość androidalna typu brzuszego. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej prowadzi do zwiększenia stopnia insulinooporności i nadprodukcji kwasów tłuszczowych oraz – co za tym idzie – do przyspieszonego rozwoju cukrzycy [12,13].

Zgodnie z tym założeniem, parametry biochemiczne uzyskane w grupie badanej korespondują z danymi uzyskanymi podczas pomiarów antropometrycznych. Osoby o nieprawidłowej ilości tkanki tłuszczowej miały w surowicy krwi istotnie wyższe stężenie tak glukozy, jak i insuliny. Co więcej, zaobserwowano wyraźną dodatnią korelację między tymi parametrami a stopniem zaburzeń masy ciała. U pacjentów z nadwagą średni poziom glukozy wynosił 78 mg%, natomiast wśród otyłych już 81 mg% (w grupie kontrolnej 75 mg%). Różnice w poziomie insuliny były nawet bardziej wyraźne – odpowiednio: 11,55 μ IU/ml i 13,63 μ IU/ml w grupach dotkniętych nadwagą i otyłością oraz 8,84 μ IU/ml w grupie z prawidłowym obwodem pasa. W uzyskanych wynikach można jednak dostrzec znamienne częstsze występowanie insulinooporności u pacjentów cierpiących z powodu otyłości. Do ilościowej oceny insulinooporności wykorzystano wskaźnik HOMA-IR. Wyniki przytoczonych pomiarów tłumaczą więc fakt ponadtrzykrotnie częstszego (12,95%) niż u osób otyłych dotkniętych jedynie nadwagą (4,09%) występowania cukrzycy, a w porównaniu z populacją bez zaburzeń masy ciała ponadsześciokrotnie częstszego (2,12%).

Kolejną grupą czynników ryzyka zespołu metabolicznego, które podległy ocenie podczas analizy wstępnej, były parametry gospodarki lipidowej. Podobnie jak w przypadku glukozy, metabolizm triglicerydów i cholesterolu również odbiegał od normy w grupie o nieprawidłowej masie ciała, jednak odmiennie te nie były tak wyraźne jak w przypadku gospodarki węglowodanowej.

Wartości przesączania kłębuszkowego wyrażone za pomocą wzoru MDRD były statystycznie znamienne niższe u pacjentów z nieprawidłowym obwodem pasa. Istotnie częstsze występowanie w tej grupie

cukrzycy i nadciśnienia, będących niezależnymi od siebie czynnikami przewlekłej niewydolności nerek, może tłumaczyć stwierdzone w tej grupie niższe w porównaniu z grupą kontrolną wartości eGFR.

Ze względu na powszechność oraz poważne konsekwencje występowania otyłości, a zwłaszcza jej patogenezę, stały się w ostatnich latach przedmiotem licznych, wielokierunkowych badań. Jednym z najszerzej rozważanych aspektów tego problemu są molekularne i genetyczne podstawy występowania nie tylko samej otyłości, ale też czynników do niej predysponujących. Wisfatyna, począwszy od jej odkrycia w 2005 r. [14], była wiązana nie tylko z występowaniem znanych czynników ryzyka otyłości, takich jak insulinooporność [15] czy dyslipidemia [16], lecz również ze zjawiskiem systemowej odpowiedzi zapalnej i zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [17]. Ze względu na złożoną budowę tej adipocytokiny istnieje wiele możliwych mutacji pojedynczych *loci*, które potencjalnie mogą wpływać na jej działanie metaboliczne.

Dotychczasowe badania dawały sprzeczne wyniki [18,19,20], niepozwalające wyciągnąć ostatecznych wniosków co do roli wisfatyny w różnych zaburzeniach metabolicznych. Mimo że badania nie uwiaryściły znamienych różnic w stężeniach wisfatyny między grupą kontrolną a grupą o nieprawidłowej masie ciała, jak również w przypadku poszczególnych mutacji jej genu, to poszerzenie kohorty dotychczas przebadanych pacjentów o nowe przypadki, a także analiza kolejnych polimorfizmów kodujących ją genów pozwolą rzucić szersze światło na problematykę podstaw patofizjologicznych zespołu metabolicznego i związanych z nim następstw. Dodatkowo, odkrycie częstszego występowania allelu C w genie wisfatyny u osób otyłych daje podstawę do podjęcia dalszych badań w tym zakresie.

WNIOSKI

1. Stężenie wisfatyny w surowicy krwi nie różni się znamienne między badanymi grupami, jednak u osób z nadwagą i otyłością jest nieznacznie wyższe.
2. Allel C polimorfizmu rs2058539 genu wisfatyny występował znamienne częściej u pacjentów z otyłością.
3. Nie wykazano znamiennej korelacji pomiędzy badanymi polimorfizmami wisfatyny a jej stężeniem we krwi.

Author's contribution

Study design – W. Grzeszczak

Data collection – M. Gola, M. Śnit, W. Grzeszczak

Data interpretation – E. Kała, I. Bodek, O. Trelińska, P. Gładysz, O. Lepiarczyk, A. Śmigel

Statistical analysis – M. Gola, M. Śnit, W. Grzeszczak

Manuscript preparation – E. Kała, I. Bodek, O. Trelińska, P. Gładysz, O. Lepiarczyk, A. Śmigel, W. Grzeszczak

Literature research – E. Kała, I. Bodek, O. Trelińska, P. Gładysz, O. Lepiarczyk, A. Śmigel, W. Grzeszczak

PIŚMIENICTWO

1. World Health Organization: The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact sheet EURO 2005; 13.
2. Samal B., Sun Y., Stearns G., Xie S., Suggs C., McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14: 1431–1437.
3. Kitani T., Okuno S., Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. *FEBS Lett* 2003; 544: 74–78.
4. Sommer G., Garten A., Petzold S., Beck-Sickingler A.G., Blüher M., Stumvoll M., Fasshauer M. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin. Sci. (Lond.)* 2008; 115: 13–23.
5. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15: 1851–1862.
6. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B., Mosheimer B., Theurl M., Niederregger H., Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178: 1748–1758.
7. Van Beijnum J.R., Moerkerk P.T., Gerbers A.J., De Bruïne A.P., Arends J.W., Hoogenboom H.R., Hufton S.E. Target validation for genomics using peptide-specific phage antibodies: a study of five gene products over-expressed in colorectal cancer. *Int. J. Cancer* 2002; 101: 118–127.
8. Adya R., Tan B.K., Punn A., Chen J., Randeve H.S. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc. Res.* 2008; 78: 356–365.
9. Oita R.C., Ferdinando D., Wilson S., Bunce C., Mazzatti D.J. Visfatin induces oxidative stress in differentiated C2C12 myotubes in an Akt- and MAPK-independent, NfκB-dependent manner. *Pflugers Arch.* 2010; 459: 619–630.
10. Vazquez-Vela M.E., Torres N., Tovar A.R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch. Med. Res.* 2008; 39(8): 715–728.
11. Zwirska-Korcza K., Sodowski K., Konturek S.J., Kuka D., Kukla M., Brzozowski T., Cnota W., Woźniak-Grygiel E., Jaworek J., Buldak R., Rybus-Kalinowska B., Fryczowski M. Postprandial response of ghrelin and PYY and indices of low-grade chronic inflammation in lean young women with polycystic ovary syndrome. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59(suppl. 2): 161–178.
12. Source: Applied Biosystems 7300/7500/7500 Fast Real – Time PCR System Allelic Discrimination Getting Started Guide.
13. Modan M., Karasik M., Halkin H., Fuchs Z., Lusky A., Shitrit A., Modan B. Effect of past and present body mass index on prevalence of glucose intolerance and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes and on insulin response. The Israel study of glucose intolerance, obesity and hypertension. *Diabetologia* 1986; 29: 82–89.
14. Ferrannini E., Camastra S. Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998; 28(suppl. 2): 3–7.
15. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K., Matsuki Y., Murakami M., Ichisaka T., Murakami H., Watanabe E., Takagi T., Akiyoshi M., Ohtsubo T., Kihara S., Yamashita S., Makishima M., Funahashi T., Yamanaka S., Hiramatsu R., Matsuzawa Y., Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.
16. Varma V., Yao-Borengasser A., Rasouli N., Bodles A.M., Phanavanh B., Lee M.J., Starks T., Kern L.M., Spencer H.J. 3rd, McGehee R.E. Jr, Fried S.K., Kern P.A. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 666–672.
17. Jian W.X., Luo T.H., Gu Y.Y., Zhang H.L., Zheng S., Dai M., Han J.F., Zhao Y., Li G., Luo M. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet. Med.* 2006; 23: 967–973.
18. Liu S.W., Qiao S.B., Yuan J.S., Liu D.Q. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009; 71: 202–207.
19. Bailey S.D., Loredó-Osti J.C., Lepage P., Faith J., Fontaine J., Desbiens K.M., Hudson T.J., Bouchard C., Gaudet D., Pérusse L., Vohl M.C., Engert J.C. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes* 2006; 55: 2896–2902.
20. Botcher Y., Teupser D., Enigk B., Berndt J., Klötting N., Schön M.R., Thiery J., Blüher M., Stumvoll M., Kovacs P. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2725–2731.
21. Johansson L.M., Johansson L.E., Ridderstråle M. The visfatin (PBEF1) G-948T gene polymorphism is associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects. *Metabolism* 2008; 57(11): 1558–1562.