

Received: 2009.07.27
Accepted: 2009.09.28
Published: 2009.10.23

Rezystyna – czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia?

Resistin: A pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation?

Aleksandra Karbowska, Maria Boratyńska, Marian Klinger

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej we Wrocławiu

Streszczenie

Choroby układu krążenia stanowią obecnie najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce, a częstość ich występowania stale wzrasta. Jest to związane z epidemią otyłości oraz towarzyszącą jej insulinoopornością i cukrzycą typu 2. Szczególne znaczenie ma otyłość typu brzuszego. Tkanka tłuszczowa wydziela liczne cytokiny, które zmniejszają wrażliwość tkanek na insulinę oraz mogą indukować proces zapalny, dysfunkcję śródbłonna, miażdżycę (TNF-alfa, IL-6, PAI-1, CRP, angiotensynogen, leptyna, adiponektyna, wisfatyna, apelina, rezystyna). W pracy zwrócono uwagę na rolę rezystyny jako ogniwa łączącego otyłość, insulinooporność i cukrzycę typu 2 odnosząc się do wyników badań prowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach. Istnieją liczne kontrowersje dotyczące wpływu rezystyny na rozwój insulinooporności u ludzi. W badaniach klinicznych udowodniono natomiast rolę rezystyny w rozwoju procesu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna. Wykazano rolę rezystyny jako czynnika predykcyjnego choroby niedokrwiennej serca oraz śmiertelności związanej z chorobami układu krążenia.

Słowa kluczowe: rezystyna • dysfunkcja śródbłonna • zapalenie

Summary

Cardiovascular diseases are currently the most frequent cause of death in Poland and their incidence continually rises. This is related to the high incidence of obesity associated with insulin resistance, which is present in type 2 diabetes mellitus. Adipose tissue produces multiple cytokines (TNF-alpha, IL-6, PAI-1, CRP, angiotensinogen, leptin, adiponectin, visfatin, apelin, resistin) which decrease insulin sensitivity and induce inflammatory processes, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. This article presents the link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus according to studies conducted *in vitro* and in animal models. In human studies, the influence of resistin on the development of insulin resistance is controversial. The article underlines the role of resistin in the development of inflammatory processes and endothelial dysfunction in humans. In clinical studies, resistin was shown to be a predictive factor of coronary artery disease and mortality connected with cardiovascular diseases.

Key words: resistin • endothelial dysfunction • inflammation

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=896900>

Word count: 3627

Tables: –

Figures: –

References: 39

Adres autorki: lek. Aleksandra Karbowska, Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej we Wrocławiu, ul. Traugutta 56/57, 50-417 Wrocław; e-mail: olaaw@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Choroby układu krążenia są odpowiedzialne za prawie 50% wszystkich zgonów w Polsce, a prowadzone obserwacje dowodzą, że liczba ta ulega stałemu wzrostowi. Przyczyną coraz częstszego występowania chorób układu krążenia jest epidemia otyłości, towarzyszący jej zespół metaboliczny, insulinooporność oraz cukrzyca typu 2 (według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego z 2005 r. są następujące:

A. Otyłość brzuszna – obwód talii u kobiet równy bądź większy niż 88 cm, u mężczyzn równy bądź większy niż 102 cm,

B. Co najmniej dwa z podanych kryteriów: 1. Stężenie triglicerydów równe bądź wyższe niż 150 mg/dl lub leczenie dyslipidemii, 2. stężenie HDL – u kobiet niższe niż 50 mg/dl, u mężczyzn niższe niż 40 mg/dl, 3. ciśnienie tętnicze równe bądź wyższe niż 130/85 mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego, 4. poziom glukozy we krwi na czczo równy lub wyższy niż 100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2.

Badania ostatnich lat wskazują na szczególne znaczenie otyłości brzusznej w patogenezie zaburzeń metabolicznych, które jest związane z czynnością endokrynną tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa wytwarza liczne cytokiny (m.in. czynnik martwicy nowotworów – TNF-alfa, IL-6, inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu – PAI-1, angiotensynogen, leptynę, adiponektynę, apelinę, wisfatynę, białko C-reaktywne), które mogą zmniejszać wrażliwość tkanek na insulinę oraz indukować proces zapalny, dysfunkcję śródbłonna i tworzenie zmian miażdżycowych. Spośród mediatorów komórek tkanki tłuszczowej na szczególną uwagę zasługuje rezystyna. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano związek rezystyny z otyłością, insulinoopornością i cukrzycą typu 2. Wpływ rezystyny na rozwój insulinooporności u ludzi nie został dotąd jednoznacznie określony. W badaniach klinicznych wykazano związek rezystyny z rozwojem stanu zapalnego oraz chorób o podłożu zapalnym.

REZYSTYNA – BUDOWA CHEMICZNA, GENY KODUJĄCE I MIEJSCA JEJ SYNTEZY

Rezystyna została wykryta w 2001 r. prawie jednocześnie przez trzy grupy badaczy. W Filadelfii, Stepan i wsp. zidentyfikowali rezystynę w trakcie badań nad grupą leków hipoglikemizujących, tiazolidinedionów (TZD) [1]. Kim i wsp. wykryli rezystynę jako czynnik wydzielany przez tkankę tłuszczową [15]. Holcomb i wsp. wykazali podobieństwo rezystyny do cząsteczki FIZZ1, której synteza indukowana była podczas zapalenia płuc i nazwali ją FIZZ3

(„found in inflammatory zones”, czyli cząsteczki obecne w obszarach zapalenia) [11].

Rezystyna jest adipokiną, której nazwa obrazuje udział cząsteczki w rozwoju insulinooporności (insulin resistance) [15]. Należy do rodziny białek bogatych w cysteinę, nazywanych RELM („resistin-like molecules”, czyli cząsteczki podobne do rezystyny), obok RELM-alfa, RELM-beta i RELM-gamma, z których jak dotąd tylko rezystyna i RELM-beta były wykrywane u ludzi [27].

Gen rezystyny u myszy jest umiejscowiony na chromosomie 8, u ludzi – na chromosomie 19. Mysia i ludzka rezystyna wykazują 64,4% homologię w zakresie mRNA, natomiast homologia wyznaczona z sekwencji aminokwasów wynosi 59%. Cząsteczka rezystyny jest białkiem złożonym ze 108 aminokwasów o masie cząsteczkowej 12,5 kDa [27].

W organizmie mysim rezystyna jest wydzielana prawie wyłącznie przez komórki białej tkanki tłuszczowej i jest wykrywana w adipocytach oraz we krwi obwodowej [34]. U ludzi adipocyty biorą niewielki udział w wytwarzaniu rezystyny, głównym miejscem jej syntezy są komórki zapalne krwi obwodowej, monocyty i makrofagi. Niektórzy badacze wykrywali rezystynę bezpośrednio w tych komórkach, a ponadto w obszarach zapalenia i we krwi obwodowej. Obecność rezystyny wykazano także w szpiku kostnym, płucach, łożysku, komórkach wysp trzustkowych oraz komórkach tkanki tłuszczowej, które nie są bezpośrednio odpowiedzialne za magazynowanie lipidów [27]. Potencjalnym źródłem rezystyny mogą być również komórki białaczkowe [37].

Wpływ na regulację ekspresji genu rezystyny mogą wywierać m.in. TZD, glikokortykoidy, hormon wzrostu, hormony tarczycy, agoniści receptora beta-adrenergicznego, witamina A, cytokiny prozapalne, a także insulina i glukoza [27].

Ekspresja i sekrecja rezystyny u ludzi może być regulowana również poprzez szlaki sygnałowe zależne od wrodzonej odporności oraz szlaki związane z aktywacją czynnika transkrypcyjnego NF-kappa B.

Brak danych na temat receptorów rezystyny i białek transportujących tę cząsteczkę utrudnia poznanie mechanizmów działania rezystyny na poziomie komórkowym.

ROLA REZYSTYNY W PRZEMIANACH METABOLICZNYCH U ZWIERZĄT

W badaniu przeprowadzonym w 2001 r. przez Stepana i wsp. rezystynę wykryto w wysokich stężeniach w modelu szczurów z otyłością i cukrzycą indukowaną dietą [33]. W następnych latach ci sami badacze stwierdzili, że



w różnych modelach otyłości i cukrzycy u gryzoni ekspresja rezystyny jest regulowana w odmienny sposób, co może świadczyć o istnieniu wielu (pośrednich i bezpośrednich) mechanizmów kontrolujących jej syntezę. Ekspresja rezystyny w komórkach tkanki tłuszczowej u zwierząt podlega wpływowi insuliny. W zależności od zastosowanego modelu doświadczalnego, insulina pobudzała wytwarzanie rezystyny lub też hamowała jej wydzielanie. W badaniu *in vitro* w różnicujących się 3T3-L1 preadipocytach insulina hamowała ekspresję i sekrecję rezystyny, natomiast w modelu *in vivo* indukowanej diety otyłości u szczurów nie była bezpośrednim regulatorem jej wydzielania [21]. Zwiększenie wydzielania rezystyny w adipocytach obserwowano pod wpływem wysokiego stężenia glukozy [2].

Główną rolą rezystyny jest utrzymanie homeostazy węglowodanowej w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych. Działanie rezystyny polegające na zmniejszeniu wrażliwości tkanek na insulinę (wywołaniu insulinooporności) wykazano w badaniach z zastosowaniem rekombinowanej rezystyny oraz przeciwciał skierowanych przeciwko rezystynie. Ekspozycja na działanie rezystyny wśród dzikich szczepów myszy pogarszała metabolizm glukozy i wrażliwość tkanek na insulinę, natomiast eliminacja rezystyny uzyskana przez reakcję z przeciwciałami poprawiała tolerancję glukozy u myszy z wywołaną dietą otyłością [2,33]. Insulinooporność indukowana przez rezystynę u otyłych osobników była konsekwencją upośledzenia tolerancji glukozy i zwiększenia wątrobowej glukoneogenezy. U gryzoni, które nie miały genu rezystyny, nie dochodziło do rozwoju insulinooporności zależnej od otyłości [2].

Poza udziałem rezystyny w homeostazie glukozy w organizmach zwierzęcych istotne może być jej działanie związane z upośledzeniem tworzenia i formowania się tkanki tłuszczowej, które powstaje w myśl zasady ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Nowe dane o rozwoju insulinooporności pod wpływem ludzkiej rezystyny wytwarzanej przez makrofagi przedstawiono w modelu transgenicznych myszy. Wykazano zaostrenie patofizjologicznych następstw stymulowanej diety otyłości u zwierząt. Ludzka rezystyna powodowała szybki rozwój zapalenia w tkance tłuszczowej, z ekspresją licznych cytokin, chemokin i receptorów odpowiedzialnych za naciek makrofagowy. Następowala lipoliza i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Lipidy gromadziły się w mięśniach i aktywowały szlaki biochemiczne prowadzące do oporności na insulinę [30].

ROLA REZYSTYNY W PRZEMIANACH METABOLICZNYCH U LUDZI

Udział rezystyny w przemianach metabolicznych u ludzi stał się przedmiotem wielu badań klinicznych. W piśmiennictwie można znaleźć sprzeczne dane na temat związku rezystyny z otyłością, insulinoopornością i cukrzycą typu 2. W niektórych badaniach obserwowano wyższe stężenie rezystyny u osób otyłych i u chorych z cukrzycą typu 2, natomiast w innych badaniach nie potwierdzono tej zależności [3,12]. U osób zdrowych wykazano istotny związek między krążącą rezystyną a zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2, niezależnie od płci, który był tłumaczony współistnieniem otyłości lub obecnością stanu zapalnego [7].

Insulinooporność współistniejąca z otyłością i cukrzycą jest głównym czynnikiem chorób układu krążenia. Jednym z możliwych mechanizmów, poprzez który insulinooporność, otyłość i cukrzyca przyczyniają się do rozwoju miażdżycy, jest wytwarzanie w tkance tłuszczowej licznych cytokin, upośledzających funkcję śródbłonna oraz indukujących reakcję zapalną. Rezystyna wydzielana w tkance tłuszczowej pochodzi głównie z rozsianych w niej makrofagów, w mniejszym stopniu bezpośrednio z adipocytów. Najważniejszym źródłem rezystyny w organizmie ludzkim są monocyty i makrofagi. Można postawić pytanie, czy udział rezystyny w procesach metabolicznych jest związany w większym stopniu z aktywnością wydzielniczą komórek zapalnych krwi obwodowej czy makrofagów tkankowych. Ciekawa wydaje się rola rezystyny w stanach chorobowych związanych z przewlekłymi procesami zapalnymi, takimi jak cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, przewlekłe zakażenie.

Niedawno wykazano, że w trakcie inkubacji ludzkich komórek śródbłonna żyły pępowinowej (human umbilical venous endothelial cells – HUVECs) z ludzkimi komórkami tkanki tłuszczowej, znacznie zwiększała się aktywność komórek śródbłonna pod wpływem czynników zapalnych pochodzących z adipocytów [32]. To doświadczenie przeprowadzone *in vitro*, może wskazywać na związek otyłości, zapalenia i uszkodzenia śródbłonna.

ZWIĄZEK REZYSTYNY Z CZYNNIKAMI ZAPALNYMI

Początkowo badania nad rezystyną koncentrowały się nad jej związkiem z przemianami metabolicznymi oraz insulinoopornością u zwierząt i u ludzi, chociaż pierwsze spostrzeżenie na temat rezystyny jako cząsteczki o potencjalnej roli zapalnej zostało opisane już w 2001 r. przez Holcoma i wsp. [11].

U osób z objawami infekcji wykazano znacząco wyższe stężenie rezystyny niż u osób zdrowych oraz stwierdzono w tej grupie istotną korelację między stężeniem rezystyny a stężeniem markerów zapalnych. Wykazano siedmiokrotny wzrost stężenia rezystyny w osoczu w stanie ostrej endotoksemii [20] oraz związek między istnieniem endotoksemii i rozwojem insulinooporności. Biorąc pod uwagę negatywny wpływ rezystyny na drogę sygnałów zależnych od insuliny w tkance tłuszczowej i mięśniach gładkich, nie można wykluczyć roli hiperrezystenemii w rozwoju insulinooporności w stanie ostrego zakażenia. Ponadto wysunięto hipotezę, że rezystyna jest wydzielana w odpowiedzi na stan przewlekłego zapalenia o umiarkowanym nasileniu [3]. Wykazano również zależność między stężeniem rezystyny a stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) u osób zdrowych.

Niektóre cytokiny prozapalne, takie jak TNF-alfa, IL-6 i lipopolisacharyd (LPS), stymulują ekspresję genu rezystyny. Rezystyna *in vitro* zwiększa ekspresję VCAM-1, ICAM-1, nasila działanie MCP-1 oraz aktywuje komórki śródbłonna, które uwalniają endotelinę 1 (ET-1). Związek rezystyny z markerami stanu zapalnego potwierdzono w badaniach klinicznych u osób zdrowych oraz u osób z różnymi schorzeniami. U chorych z zespołem bezdechu sennego wykazano zależność rezystyny od IL-6 i ICAM-1. U chorych z miażdżycą naczyń wieńcowych stwierdzono pro-

porcjonalną zależność między rezystyną a receptorem 2 TNF-alfa, IL-6 i fosfolipazą A2 [31]. Ponadto w przewlekłej niewydolności nerek obserwowano niezależny od innych markerów związek rezystyny ze stężeniem CRP, IL-6, TNF-alfa, VCAM oraz liczbą leukocytów [1].

ROLA REZYSTYNY W AKTYWACJI ŚRÓDBŁONKA I ROZWOJU MIAŻDŻYCY W BADANIACH U ZWIERZĄT

Zgodnie z przyjętą definicją, proces miażdżycowy to dysfunkcja śródbłonna, czyli miejscowa zmiana jego właściwości (antykoagulacyjnych, przeciwzapalnych, remodelingu) oraz proliferacja i migracja komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej [10].

Burnett i wsp. izolowali fragmenty aorty myszy C57BL6/J ApoE^{-/-} i myszy typu dzikiego C57BL6/J. Wykazali narastanie stężenia rezystyny w miarę wzrostu blaszki miażdżycowej w aorcie u myszy ApoE^{-/-}. Rezystyna nasilała wydzielanie MCP-1 i VCAM-1 w komórkach śródbłonna [6], podobnie jak w badaniu Vermy i wsp. [35], co wskazywało na jej bezpośredni udział w dysfunkcji śródbłonna oraz rozwoju miażdżycy. Działanie to obserwowane było przy średnim stężeniu rezystyny u myszy wynoszącym około 25,4 ng/ml. Dotychczas wpływ rezystyny na funkcję śródbłonna, ocenianą przez stopień wydzielania MCP-1 i sVCAM-1, badany był przy znacznie wyższych jej stężeniach 50–100 ng/ml, mierzonych jednak bezpośrednio w obszarze blaszki miażdżycowej.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rezystyna niekorzystnie wpływa na funkcję endotelium przez wzmoczone wytwarzanie nadtlenków, upośledzając rozszerzanie naczyń zależne od komórek śródbłonna [17]. Dick i wsp. badali wpływ rezystyny na stan naczyń wieńcowych oraz parametry hemodynamiczne układu krążenia u zwierząt *in vivo* (na otwartej klatce piersiowej znieczulonych psów, n=5). Rezystyna podawana w bezpośrednim wlewie do tętnic wieńcowych w różnych stężeniach nie miała istotnego wpływu na przepływ krwi w tych naczyniach oraz parametry hemodynamiczne (ciśnienie tętnicze oraz częstość rytmu serca). Podobnie, działania rezystyny na rozszerzone pod wpływem acetylocholino naczynia wieńcowe były niewielkie. Wykazano natomiast (potwierdzając wyniki badania Kougiasa i wsp.), że rezystyna upośledza rozszerzalność naczyń wieńcowych zależną od odpowiedzi śródbłonna na działanie bradykininy. Efekt ten badacze uzyskali również *in vitro* na izolowanych fragmentach naczyń w stężeniach 10-40 ng/ml. Stwierdzono również, że rezystyna w stężeniach istotnych dla procesów patofizjologicznych (10 ng/ml) nie powoduje w znaczącym stopniu generacji nadtlenków, a tym samym reakcje wolnorodnikowe nie są jej głównym mechanizmem działania na śródbłonek naczyniowy. Dodatkowo wykluczono możliwość wpływu rezystyny na naczynia poprzez upośledzenie szlaku działania tlenu azotu (NO) oraz prostacykliny (PGI2) [8].

Na uwagę zasługuje badanie Gao i wsp., w którym ukazało rezystynę jako czynnik zmniejszający strefę martwicy mięśnia serca u zwierząt. Autorzy w swoich wcześniejszych eksperymentach wykazali, że ekspozycja serca myszy na działanie rezystyny ogranicza uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne powstałe w modelu perfuzji serc mysich.

Obecnie *in vivo* przedstawiono prawdopodobny mechanizm działania kardioprotekcyjnego rezystyny, poprzez szlak transdukcji sygnału zależny od kanału PI3K/Akt PKCe/KATP. Efekt utrzymywał się nawet powyżej 24 godzin od iniekcji rezystyny. Pozostaje pytanie, czy możliwe jest skuteczne stosowanie rezystyny w chirurgii serca oraz w profilaktyce uszkodzenia reperfuzyjnego po zawale mięśnia serca u ludzi [9].

ROLA REZYSTYNY W AKTYWACJI ŚRÓDBŁONKA I ROZWOJU MIAŻDŻYCY U LUDZI W BADANIACH *IN VITRO*

U ludzi obecność rezystyny stwierdzano zarówno w prawidłowych, jak i zmienionych miażdżycowo tętnicach. Burnett i wsp. wykryli rezystynę w blaszkach miażdżycowych tętnicy szyjnej pobranej podczas zabiegu endarterektomii. Jung i wsp. przeprowadzili podobne badania oceniające stężenia rezystyny:

- we fragmentach ściany tętniaka z obecnymi blaszkami miażdżycowymi;
- w komórkach mięśni gładkich pochodzącymi z tętnic żołądkowo-sieciowych pobranych od chorych bez stwierdzonych czynników ryzyka miażdżycy;
- w komórkach śródbłonna pochodzących z ludzkiej żyły pępowinowej (HUVECs – human umbilical vein endothelial cells);
- w monocytach izolowanych z ludzkiej krwi obwodowej.

Wykazali, że rezystyna jest wydzielana w dużo większym stopniu przez monocyty krwi obwodowej oraz makrofagi obecne w blaszkach miażdżycowych tętniaka niż przez komórki śródbłonna HUVEC i komórki mięśni gładkich pochodzące z niezmienionej ściany naczyniowej. Stwierdzili też wpływ rezystyny na ekspresję cząsteczek pełniących istotną rolę w dysfunkcji śródbłonna i patogenezie miażdżycy. Potwierdzili wyniki uzyskane w badaniu Vermy i wsp., wykazujące wzrost ekspresji endoteliny 1 (ET-1) w komórkach śródbłonna w odpowiedzi na działanie rezystyny [35]. Po raz pierwszy wykazali, że rezystyna nasila ekspresję inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1). Należy zwrócić uwagę, że w tych badaniach *in vitro*, oceniających funkcje rezystyny, zastosowano ją w stężeniu powyżej 50 ng/ml, podczas gdy fizjologiczne stężenie rezystyny w osoczu u ludzi wynosi 5–20 ng/ml [13].

Wpływ rezystyny na proces miażdżycowy, według innych badaczy, może być tłumaczony nie tylko zmianą aktywności śródbłonna, ale także poprzez ułatwienie procesu angiogenezy. Nieprawidłowości w przebiegu angiogenezy są związane z rozwojem takich chorób jak choroba niedokrwienna serca, choroby nowotworowe, cukrzyca, przewlekły proces zapalny, miażdżycy. Angiogeneza może indukować tworzenie blaszki miażdżycowej i narastanie zakrzepu poprzez stan zapalny. Wykazano bezpośredni wpływ rezystyny na komórki śródbłonna *in vitro* – indukcję proliferacji i migracji komórek śródbłonna, angiogenezę przez aktywację ERK1/2 i p38, stymulację wydzielania czynników związanych z angiogenezą (VEGFR-2, VEGFR-1, MMP-1, MMP-2).

Inne badanie wykazuje, że rezystyna wydzielana przez makrofagi pod wpływem ekspozycji na utlenione cząsteczki LDL indukuje gromadzenie lipidów w makrofagach przez zwiększenie ekspresji CD36 na ich powierzchni. W ten



sposób rezystyna może się również przyczyniać do akceleracji procesu aterosogenezy [36].

ROLA REZYSTYNY W AKTYWACJI ŚRÓDBŁONKA I ROZWOJU MIAŻDŻYCY W BADANIACH KLINICZNYCH U LUDZI

Reilly i wsp. oceniali związek między rezystyną a stanem zapalnym, czynnikami metabolicznymi i miażdżycą w populacji zdrowych osób oraz w grupie chorych z cukrzycą typu 2. Wykazali wyższe stężenie rezystyny u kobiet niż u mężczyzn w obu grupach oraz wyższe stężenie rezystyny u chorych z cukrzycą typu 2 niż u osób bez objawów klinicznych. Stężenie rezystyny ściśle korelowało ze stężeniem markerów zapalnych, zwłaszcza TNF-R2, w obu badanych populacjach. Stężenie rezystyny było zależne od stopnia miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianych za pomocą wskaźnika CAC (coronary artery calcification). CAC jest czynnikiem predykcyjnym epizodów sercowo-naczyniowych u osób bez objawów klinicznych choroby. Nie wykazano związku rezystyny ze wskaźnikami insulinooporności (HOMA – homeostasis model assessment insulin-resistance), stężenie glukozy na czczo (mmol/l) × stężenie insuliny na czczo (microU/ml)/22,5 w żadnej z badanych grup. U osób z zespołem metabolicznym rezystyna była predykatorem miażdżycy naczyń wieńcowych, w przeciwieństwie do CRP. Badanie potwierdziło, że rezystyna jest niezależnym zapalnym markerem miażdżycy, a jej stężenie w osoczu może być ważnym czynnikiem w przewidywaniu ryzyka sercowo-naczyniowego [31].

Związek rezystyny z miażdżycą był oceniany przez Kunnari i wsp. na podstawie zależności między grubością błony wewnętrznej i środkowej (wartością intima-media) ściany tętnicy szyjnej (wskaźnik wczesnego stadium miażdżycy tętnic dogłowych) a stężeniem rezystyny. W przeciwieństwie do wyników badania Reilly'ego i wsp. stężenie rezystyny nie wykazywało istotnej zależności z badanym parametrem, nie mogła więc ona posłużyć jako marker wczesnego uszkodzenia naczyń tętniczych odpowiedzialnych za ukrwienie ośrodkowego układu nerwowego. Podobnie jak w badaniu Reilly'ego i wsp. [31] rezystyna była związana z markerami zapalnymi (m.in. CRP) [19].

Burnett i wsp. stwierdzili, że podwyższone stężenie rezystyny jest związane z wyższym ryzykiem przedwczesnej choroby wieńcowej (określanej w grupie osób po 45 r.ż. jako wystąpienie zawału mięśnia serca lub nieprawidłowości tętnic wieńcowych w koronarografii). Ryzyko to wzrosło o 80% na każdy wzrost stężenia rezystyny o 10 ng/ml i nie wykazywało różnicowania między grupami chorych z cukrzycą i bez cukrzycy [6]. Ci sami badacze rok później badając grupę Indian amerykańskich wykazali, że wyższe stężenie rezystyny związane było z częstszym występowaniem choroby sercowo-naczyniowej, nefropatii cukrzycowej oraz upośledzonej funkcji nerek. Ponowna analiza po wykluczeniu osób ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek wykazała jednak brak związku z chorobami układu krążenia, co wskazywałoby, że rezystyna nie może być decydującym czynnikiem patogenetycznym rozwoju chorób z tej grupy. W badaniu obserwowano wysokie stężenia rezystyny wynoszące około 100 ng/ml [5]. W obu wymienionych badaniach nie wykazano istotnej zależności między stężeniem rezystyny a zespołem metabolicznym (BMI, wskaźnikami insulinooporności) [5,6].

Pierwszym badaniem *in vivo* u ludzi wykazującym korelację między mRNA rezystyny pochodzącym z monocytów i funkcją śródbłonka była praca Lupatelli i wsp. Badacze potwierdzili znany wcześniej z badań *in vitro* wpływ rezystyny na funkcję śródbłonka, wyrażający się nasileniem ekspresji endoteliny 1 (ET-1) i cząsteczki adhezyjnej VCAM-1 [19], pełniących istotną rolę w początkowym stadium aterosogenezy. W badaniu oceniano funkcję śródbłonka tętnicy ramiennej i tętnicy udowej powierzchownej na podstawie pomiaru FMV (flow mediated vasodilation, czyli zwiększenie średnicy naczynia mierzonej wielkością przepływu w badaniu dopplerowskim). W grupie chorych z zespołem metabolicznym wykazano, że im wyższe było stężenie rezystyny, tym niższy był wskaźnik FMV, czyli mniejsza zdolność wazodylatacyjna naczynia kwionośnego, co sugerowało, że rezystyna pochodząca z monocytów jest czynnikiem predykcyjnym upośledzonej aktywności śródbłonka, tak jak inne markery, które modulują wartość FMV (LDL, HDL, IL-6) [23].

W badaniu LURIC (Ludwigshafen risk and cardiovascular health), oceniającym grupę osób z angiograficznie potwierdzoną miażdżycą naczyń wieńcowych, nie wykazano zależności między rezystyną a miażdżycą naczyń wieńcowych oraz śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, cukrzycą typu 2, innymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (BMI, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze). Wykazano natomiast związek rezystyny z markerami stanu zapalnego (CRP, VCAM-1, ICAM-1). Stężenie rezystyny korelowało odwrotnie z wartością GFR [28].

Wyższe stężenie rezystyny było wykrywane u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Lubos i wsp. potwierdzili te dane porównując grupę pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem serca bez uniesienia odcinka ST, zawałem serca z uniesieniem odcinka ST z grupą pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Podwyższone stężenie rezystyny było obserwowane już po 3–6 godzinach od wystąpienia bólu w klatce piersiowej. Rezystyna była w umiarkowanym stopniu czynnikiem predykcyjnym śmiertelności w długotrwałej obserwacji u chorych z chorobą wieńcową [22].

REZYSTYNA A CHOROBY O PODŁOŻU ZAPALNYM

W wielu chorobach, u podłoża których leży proces zapalny, badano stężenia rezystyny we krwi i płynach tkankowych oraz poszukiwano zależności z innymi biomarkerami zapalenia. Wcześniej wspomniano związek rezystyny z otyłością, cukrzycą typu 2 oraz miażdżycą, którą są stanami zapalnymi. Badania u myszy prowadzone *in vivo* wykazały związek rezystyny z zapaleniem błony maziowej stawów kolanowych. U osób z potwierdzonym rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów wykazano w płynie stawowym wyższe stężenie rezystyny niż u osób zdrowych, a ponadto dodatnią korelację między rezystyną a IL-6 i liczbą leukocytów w płynie stawowym [4]. Obniżenie stężenia rezystyny i jej powrót do wartości fizjologicznych u chorych z cukrzycą typu 1 po przeszczepie komórek wysp trzustkowych może sugerować jej związek z zapalnym procesem autoimmunologicznym. Stężenie rezystyny było wyższe u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi i osobami otyłymi. U tych pacjentów obserwowano zależność stężenia rezystyny ze

stopniem nacieku zapalnego w ocenie histopatologicznej wątroby. Podwyższone poziomy rezystyny we krwi wykazano także w nieswoistych zapaleniach jelit: wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna [16]. U dzieci z alergicznym nieżytem nosa stężenie rezystyny było wyższe niż u dzieci zdrowych, a także wykazano związek rezystyny z ciężkością choroby [29]. Ponadto u osób z nadczynnością tarczycy stwierdzono zależność stężenia rezystyny od stężenia FT4. [38].

REZYSTYNA I PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Według przedstawionych wyżej badań klinicznych istnieją dane na związek rezystyny z markerami stanu zapalnego i miażdżycą naczyń wieńcowych u osób bez współistniejącej choroby nerek. Przewlekła choroba nerek (PChN) jest stanem zapalnym i nawet w swoim początkowym stadium wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych poprzez wpływ współistniejącego zapalenia i dysfunkcji śródbłonna.

Axelsson i wsp. wykazali znacząco wyższe stężenie krążącej rezystyny u chorych w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Podobnie jak w populacji osób bez przewlekłej choroby nerek wykazali niezależny od innych parametrów związek rezystyny z markerami zapalnymi: CRP, IL-6, TNF-alfa, VCAM oraz liczbą leukocytów. Nie stwierdzili natomiast związku rezystyny z insulinoopornością w tej grupie chorych [1]. Również inni autorzy wykazali, że osoby dorosłe i dzieci z przewlekłą chorobą nerek mają podwyższone stężenie rezystyny, biomarkerów zapalenia oraz że istnieje silna dodatnia zależność między rezystyną i wskaźnikami zapalenia [25,39]. Wyniki powyższych badań mogłyby sugerować udział rezystyny w stanie subklinicznego zapalenia w przewlekłej chorobie nerek. Wielu badaczy ma wątpliwości, czy zwiększone stężenie rezystyny jest wynikiem stanu zapalnego, czy też zmniejszonego usuwania rezystyny przez nerki [1,14,24,26]. Kielstein i wsp. [14] stwierdzili zależność stężenia rezystyny w surowicy krwi z wielkością filtracji kłębuszkowej (GFR). Badania dzieci przewlekle leczonych hemodializami wykazały wyższe stężenie rezystyny u dzieci bez resztkowej funkcji w porównaniu do dzieci z resztkową funkcją nerek. Rezystyna ma masę cząsteczkową 12,5 kDa i nie jest eliminowana przez hemodializę. Podwyższone poziomy rezystyny u chorych hemodializowanych mogą wynikać zarówno z jej kumulacji, jak i obecności stanu zapalnego [24].

PIŚMIENICTWO

- [1] Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A.R., Heimbürger O., Bárány P., Lönnqvist F., Lindholm B., Nordfors L., Alvestrand A., Stenvinkel P.: Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.*, 2006; 69: 596–604
- [2] Banerjee R.R., Rangwala S.M., Shapiro J.S., Rich A.S., Rhoades B., Qi Y., Wang J., Rajala M.W., Poci A., Scherer P.E., Stepan C.M., Ahima R.S., Obici S., Rossetti L., Lazar M.A.: Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*, 2004; 303: 1195–1198
- [3] Bo S., Gambino R., Pagani A., Guidi S., Gentile L., Cassader M., Pagano G.F.: Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int. J. Obes.*, 2005; 29: 1315–1320
- [4] Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A.: Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.*, 2005; 174: 5789–5795

REZYSTYNA U BIORCÓW PRZESZCZEPU NERKI

Wśród biorców przeszczepu nerki powszechne jest występowanie dysfunkcji śródbłonna, zapalenia, miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych. Małyszko i wsp., jako jedyni, badali poziomy rezystyny u biorców przeszczepu nerki [25]. Nie wykazali zróżnicowania stężeń w zależności od płci oraz obecności cukrzycy. Stwierdzili niezależny związek rezystyny z markerami zapalenia, takimi jak stężenie CRP, IL-6, ferrytyna i liczba leukocytów. W przeprowadzonych badaniach rezystyna wykazywała zależność z markerami aktywacji i uszkodzenia śródbłonna, z tromboomoduliną oraz VCAM-1. Ponadto, autorzy stwierdzili zależność stężenia rezystyny z wielkością GFR przeszczepionej nerki, podobnie jak to wykazały wcześniejsze badania u chorych na przewlekłą chorobę nerek o innej etiologii [1,14,24]. Kumulacja rezystyny przy obniżonym przesączaniu kłębuszkowym, nakazuje ostrożne interpretowanie związku rezystyny z funkcją śródbłonna i stanem zapalnym u biorców przeszczepu nerki.

PODSUMOWANIE

Epidemia otyłości obejmująca 2,1 miliarda ludzi na świecie zwróciła uwagę badaczy na adipokiny, jako potencjalne czynniki patogenetyczne chorobowości związanej z otyłością. Rezystyna uwalniana z makrofagów naciekających tkankę tłuszczową nasila zapalenie oraz lipolizę, uruchamiając szlaki biochemiczne prowadzące do insulinooporności. Ten mechanizm działania rezystyny u ludzi nie został jednoznacznie potwierdzony. Sprzeczne wyniki badań mogą być spowodowane różnymi izoformami rezystyny, które badano w poszczególnych pracach, jak i prawdopodobnie odmiennym mechanizmem działania rezystyny w warunkach fizjologicznych i stanach patologicznych.

Niepodważalny wydaje się związek rezystyny z zapaleniem, dysfunkcją śródbłonna i rozwojem zmian miażdżycowych. Rezystyna jest nie tylko biomarkerem, ale także czynnikiem patogenetycznym chorób o podłożu zapalnym w tym miażdżycy. Może być czynnikiem predykcyjnym choroby niedokrwiennej serca, a także śmiertelności związanej z chorobami układu krążenia.

Wykrycie dotąd niepoznanych receptorów rezystyny i szlaków sygnałowych pozwoli w pełni na wyjaśnienie mechanizmów działania rezystyny i może umożliwić modyfikację jej uwalniania, zwłaszcza w otyłości i cukrzycy.

- [5] Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J., Lindsay R., Howard B.V.: Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol., Metab.*, 2006; 91: 64–68
- [6] Burnett M.S., Lee C.W., Kinnaird T.D., Stabile E., Durrani S., Dullum M.K., Devaney J.M., Fishman C., Stamou S., Canos D., Zbinden S., Clavijo L.C., Jang G.J., Andrews J.A., Zhu J., Epstein S.E.: The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis*, 2005; 182: 241–248
- [7] Chen B.H., Song Y., Ding E.L., Roberts C.K., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Gaziano J.M., Liu S.: Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care*, 2009; 32: 329–334



- [8] Diez J.J., Iglesias P., Fernandez-Reyes M.J., Aguilera A., Bajo M.A., Alvarez-Fidalgo P., Codoceo R., Selgas R.: Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin. Endocrinol.*, 2005; 62: 242–249
- [9] Gao J., Chang Chua C., Chen Z., Wang H., Xu X., C. Hamdy R., McMullen J.R., Shioi T., Izumo S., Chua B.H.: Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2007; 43: 601–609
- [10] Gimbrone M.A.Jr.: Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 1995;75: 67B–70B
- [11] Holcomb I.N., Kabakoff R.C., Chan B., Baker T.W., Gurney A., Henzel W., Nelson C., Lowman H.B., Wright B.D., Skelton N.J., Frantz G.D., Tumas D.B., Peale F.V.Jr., Shelton D.L., Hebert C.C.: FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.*, 2000; 19: 4046–4055
- [12] Janowska J., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M.: Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. *Metabolism*, 2006; 55: 1495–1499
- [13] Jung H.S., Park K.H., Cho Y.M., Chung S.S., Cho H.J., Cho S.Y., Kim S.J., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S.: Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.*, 2006; 69: 76–85
- [14] Kielstein J.T., Becker B., Graf S., Brabant G., Haller H., Fliser D.: Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42: 62–66
- [15] Kim K.H., Lee K., Moon Y.S., Sul H.S.: A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 11252–11256
- [16] Konrad A., Lehrke M., Schachinger V., Seibold F., Stark R., Ochsenkühn T., Parhofer K.G., Göke B., Broedl U.C.: Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007; 19: 1070–1074
- [17] Kougias P., Chai H., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C.: Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. *J. Vasc. Surg.*, 2005; 41: 691–698
- [18] Kougias P., Chai H., Lin P.H., Yao Q., Lumsden A.B., Chen C.: Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implications of vascular disease. *J. Surg. Res.*, 2005; 126: 121–129
- [19] Kunnari A., Ukkola O., Päiväsalo M., Kesäniemi J.A.: High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 2755–2760
- [20] Lehrke M., Reilly M.P., Millington S.C., Iqbal N., Rader D.J., Lazar M.A.: An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.*, 2004; 1: e45
- [21] Liu F., Fan H.Q., Qiu J., Wang B., Zhang M., Gu N., Zhang C.M., Fei L., Pan X.Q., Guo M., Chen R.H., Guo X.R.: A paradox: insulin inhibits expression and secretion of resistin which induces insulin resistance. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 95–100
- [22] Lubos E., Messow C.M., Schnabel R., Rupperecht H.J., Espinola-Klein C., Bickel C., Peetz D., Post F., Lackner K.J., Tiret L., Münzel T., Blankenberg S.: Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*, 2007; 193: 121–128
- [23] Lupattelli G., Marchesi S., Ronti T., Lombardini R., Bruscoli S., Bianchini R., Vaudo G., Riccardi C., Mannarino E.: Endothelial dysfunction *in vivo* is related to monocyte resistin mRNA expression. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2007; 32, 373–379
- [24] Malyszko J., Malyszko J.S., Kozminski P., Pawlak K., Mysliwiec M.: Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in hemodialysed patients. *Nephrology*, 2007; 12: 246–253
- [25] Malyszko J., Malyszko J.S., Pawlak K., Wolczynski S., Mysliwiec M.: Apelin, a novel adipocytokine, in relation to endothelial function and inflammation in kidney allograft recipients. *Transplant. Proc.*, 2008; 40: 3466–3469
- [26] Nüsken K.D., Kratzsch J., Wienholz V., Stöhr W., Rascher W., Dötsch J.: Circulating resistin concentrations in children depend on renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 107–112
- [27] Pang S.S., Le Y.Y.: Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell. Mol. Immunol.*, 2006; 3: 29–34
- [28] Pilz S., Weihrauch G., Seelhorst U., Wellnitz B., Winkelmann B.R., Boehm B.O., März W.: Implications of resistin plasma levels in subjects undergoing coronary angiography. *Clin. Endocrinol.*, 2007; 66: 380–386
- [29] Pontikides N., Krassas G.E.: Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction. *Thyroid*, 2007; 17: 421–431
- [30] Qatanani M., Szwegold N.R., Greaves D.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 531–539
- [31] Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L., Rohatgi A., Lazar M.A., Rader D.J.: Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005; 111: 932–939
- [32] Sommer G., Kralisch S., Stangl V., Vietzke A., Köhler U., Stepan H., Faber R., Schubert A., Lössner U., Bluher M., Stumvoll M., Fasshauer M.: Secretory products from human adipocytes stimulate proinflammatory cytokine secretion from human endothelial cells. *J. Cell. Biochem.*, 2009; 106: 729–737
- [33] Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001; 409: 307–312
- [34] Stepan C.M., Lazar M.A.: The current biology of resistin. *J. Intern. Med.*, 2004; 255: 439–447
- [35] Verma S., Li S.H., Wang C.H., Fedak P.W., Li R.K., Weisel R.D., Mickle D.A.: Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003; 108: 736–740
- [36] Xu W., Yu L., Zhou W., Luo M.: Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 351: 376–382
- [37] Yang R.Z., Huang Q., Xu A., McLenithan J.C., Eisen J.A., Shuldiner A.R., Alkan S., Gong D.W.: Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 310: 927–935
- [38] Yaturu S., Prado S., Grimes S.R.: Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J. Cell. Biochem.*, 2004; 93: 491–496
- [39] Yaturu S., Reddy R.D., Rains J., Jain S.K.: Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease. *Cytokine*, 2007; 37: 1–5

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.