

## Waspina – nowy hormon tkanki tłuszczowej

### *Vaspin – new adipose tissue hormone*

<sup>1</sup>Katarzyna Ziora, <sup>2</sup>Andrzej Suwała, <sup>3</sup>Karolina Ziora-Jakutowicz

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach; <sup>2</sup>Ipsen Poland; <sup>3</sup>Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

<sup>1</sup>Department of Pediatrics in Zabrze, Silesian University of Medicine in Katowice; <sup>2</sup>Ipsen Poland; <sup>3</sup>Department of Genetics, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw

**Adres do korespondencji:** Katarzyna Ziora, Katedra i Klinika Pediatrii Zabrze, ul. 3 Maja 13/15 41-800 Zabrze, tel. (32) 37 04 283;  
 e-mail: ziorkasia@wp.pl

**Słowa kluczowe:** waspina, otyłość  
**Key words:** vaspin, obesity

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Waspina (VASP) to serpina należąca do rodziny inhibitorów proteazy serynowej, kodowana przez gen *OL-64* z locus na chromosomie 14 (14q32.1). Została po raz pierwszy wyizolowana z tkanki tłuszczowej trzewnej (VAT) u otyłych szczurów OLETF, zwierzęcego modelu otyłości brzusznej przebiegającej z cukrzycą typu 2. Wykrywalność ekspresji mRNA tej adipokiny w VAT wzrasta u osób otyłych wraz ze wzrostem masy ciała. Jednak wyniki badań dotyczących stężeń VASP we krwi u osób otyłych i szczupłych, zwłaszcza u dzieci, są rozbieżne. U otyłych gryzoni VASP może zwiększać wrażliwość na insulinę, ale molekularne mechanizmy i miejsca działania są nieznane. W pracy omówiono budowę i ekspresję waspiny oraz dokonano krótkiego przeglądu piśmiennictwa na temat związku tej adipokiny ze stanami otyłości. Endokrynol. Ped. 11/2012;3(40):59-66.

Vaspin (VASP) is a serpin belonging to serin protease inhibitors family, encoded by *OL-64* gene on chromosome 14 (14q32.1). It was isolated for the first time from visceral adipose tissue (VAT) in obese rats OLETF- animal model of visceral obesity with diabetes mellitus type 2. Detectability of mRNA expression of this adipokin in VAT increases in obese individuals together with body mass increase. There is, however, discrepancy of results concerning blood VASP levels in obese and slim individuals, especially children. In obese rodents VASP can increase insulin sensitivity, but molecular mechanisms and its target point are still unknown. The research discusses structure and expression of vaspin and is a review of references concerning relationship between this adipokin and obesity. *Pediatr. Endocrinol.* 11/2012;3(40):59-66.

W roku 2005 Hida i wsp. [1] zidentyfikowali nową adipocytokinę. Była to serpina, pochodząca z trzewnej tkanki tłuszczowej, należąca do rodziny inhibitorów proteazy serynowej, którą nazwano waspiną (vaspin = *Visceral Adipose tissue-derived Serine Protease INhibitor visceral adipose tissue – VAT derived serpin lub visceral adipose tissue – VAT derived serpin*). Uważa się, że serpiny są „samobójczymi inhibitorami”, a mechanizm hamowania proteaz może się różnić od innych znanych klasycznych inhibitorów. Aktywność hamująca VASP nie jest jednak jeszcze dobrze poznana [1].

Waspina (VASP) jest białkiem o masie cząsteczkowej 45,2 kDa. W 40% wykazuje homologię z alfa-1 antytrypsyną [1].

Po raz pierwszy cDNA waspiny wyizolowano z białej tkanki tłuszczowej trzewnej u otyłych szczurów OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty), zwierzęcego modelu otyłości brzusznej przebiegającej z cukrzycą typu 2. Szczury te charakteryzuje otyłość brzuszna, oporność na insulinę, nadciśnienie i dyslipidemia. Gen kodujący waspinę nazwany jest OL-64 i jest obecny na długim ramieniu chromosomu 14 (14q32.1). VASP ludzka, kodowana przez 1.245 nukleotydów cDNA, jest zbudowana z 395 aminokwasów, w przeciwieństwie do szczurzej i mysiej składającej się odpowiednio z 392 i 394 aminokwasów [1].

Zakłada się, iż VASP należy do rodziny serpin, gdyż oprócz płaszczyzn  $\beta$  i  $\alpha$ -heliks posiada reaktywną pętlę, rozciągniętą pomiędzy aminokwasem 364 i 379. To właśnie wskazuje na przynależność VASP do rodziny serpin. Serpiny należą do grupy białek, którą charakteryzuje obecność głównej domeny zbudowanej z trzech płaszczyzn  $\beta$  i dziewięciu  $\alpha$ -heliks. Znanych jest obecnie ok. 500 serpin podzielonych filogenetycznie na 16 klas oraz 10 wysoko zróżnicowanych cząsteczek sierocych [1, 2].

Serpiny hamują proteazy serynowe poprzez unikalny mechanizm „samobójczego wabika”. Działa on na zasadzie kinetycznej pułapki. Serpiny posiadają eksponowaną pętlę reaktywną (RCL) zbudowaną z kilkunastu reszt aminokwasowych, która jest prezentowana właściwej proteazie jako pseudosubstrat do proteolizy. Sekwencja aminokwasów pętli RCL decyduje, która proteaza serynowa będzie hamowana przez serpinę. Łączenie proteazy z RCL indukuje zmiany konformacji serpiny, która w ten sposób deformuje centrum reaktywne proteazy, jednocześnie je inaktywując. Swobodna pętla reaktywna po połączeniu z proteazą zostaje włączona

na jako czwarty łańcuch w struktury płaszczyzn  $\beta$ . W ten sposób przejściowy kompleks serpina-proteaza staje się kompleksem stabilnym tygodniami lub latami w zależności od warunków. Tak zmieniona serpina może indukować wrażliwość na proteolizę hamowanej proteazy, jednocześnie trwale tracąc zdolności katalityczne. Do tej pory nie zidentyfikowano docelowej proteazy, na którą wpływa VASP, a aktywność VASP jako inhibitora nie jest jeszcze do końca poznana [1, 3].

Nieznane są jeszcze receptory dla waspiny. Zauważono, że waspina wykazuje ekspresję w białej tkance tłuszczowej podskórnej i trzewnej u osób otyłych z prawidłową tolerancją glukozy, która zwiększa się wraz ze wzrostem procentowej zawartości tłuszczu i BMI [2]. Inni autorzy stwierdzali wyższą ekspresję VASP w tkance tłuszczowej u chorych z cukrzycą typu 2 aniżeli u pacjentów z normalną tolerancją glukozy [4]. Według jeszcze innych autorów [2, 5] mRNA VASP jest niewykrywalny zarówno w VAT, jak i SAT u osób szczupłych. Wykrywalność ekspresji mRNA tej adipokiny w VAT wzrasta natomiast u osób z nadwagą i u otyłych wraz ze wzrostem masy ciała.

U szczurów OLETF z opornością na insulinę w momencie zwiększenia się masy ciała do maksymalnej zaobserwowano, że ekspresja mRNA VASP jest wysoka. Nie wykazano natomiast ekspresji mRNA VASP u młodych, szczupłych szczurów LETO (*Long-Evans Tokushima Otsuka*) [2].

Ekspresję VASP u ludzi wykryto również w błonie śluzowej żołądka, w wątrobie, trzustce oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w modelach doświadczalnych myszy *db/db* i *C57BL/6* też w podwzgórzu [4].

Okazało się, że skóra wykazuje relatywnie wysokie poziomy ekspresji mRNA VASP zarówno u myszy, jak i u ludzi [1, 4].

Analizy mRNA VASP u szczurów OLETF oraz u ludzi potwierdzają ekspresję tej adipokiny nie tylko w preadipocytach, dojrzałych adipocytach, ale i w komórkach frakcji podścieliska naczyń (SVF – *stromal vascular fraction*) [6].

Niektórzy autorzy [1, 4, 7, 8] zwracają uwagę na dymorfizm płciowy dotyczący wartości stężeń krążącej VASP w surowicy krwi z wyższymi stężeniami u szczupłych zdrowych kobiet w porównaniu do mężczyzn. Podobnie Youn i wsp. [9] u osób z prawidłową tolerancją glukozy obserwowali 2,5 razy większe stężenia VASP we krwi kobiet w porównaniu do mężczyzn. Inni autorzy badając dzieci stwierdzili istotnie wyższe poziomy VASP u dziewcząt

aniżeli u chłopców. U dziewcząt stężenie VASP we krwi wzrastało wraz z wiekiem i etapem dojrzewania płciowego. Nie obserwowali natomiast takich zmian u chłopców [10].

Tan i wsp. [11] wykazali istotnie wyższą ekspresję mRNA VASP w VAT oraz stężenia VASP w surowicy krwi u kobiet z nadwagą i zespołem policystycznych jajników (PCOS) w porównaniu do grupy kontrolnej bez PCOS.

Z pojedynczych wstępnych badań prowadzonych na modelach zwierzęcych cukrzycy u otyłych gryzoni wynika, że VASP jest adipokiną uwrażliwiającą na insulinę i hipoglikemizującą, chociaż molekularne mechanizmy i miejsca działania pozostają nieznane [12].

Podanie waspiny otyłym myszom CRL:CD-1 (ICR) karmionym pokarmem wysokotłuszczowym i wysokocukrowym poprawiało tolerancję glukozy oraz wrażliwość na insulinę, wyrażone normalizacją poziomu glukozy w surowicy. Doprowadzało to również do ograniczenia poboru pokarmu. Wyniki badań wskazują, że VASP może wywierać działanie insulinouczulające w WAT w stanach otyłości [1]. Na podstawie poznanych dotąd faktów można postulować, że hormon ten hamuje proteazę odgrywającą rolę w degradacji hormonu bądź cząsteczki wykazującej bezpośredni lub pośredni efekt obniżający poziom glukozy [4].

Z ostatnich doniesień [6] wynika, że VASP chroni komórki śródbłonna naczyniowego od apoptozy wywoływanej wolnymi kwasami tłuszczowymi, co sugeruje jej korzystny efekt przeciwmiażdżycowy.

Inni badacze [13] uważają, że wzrost ekspresji VASP może stanowić mechanizm kompensacyjny, występujący jako reakcja na nasilanie się otyłości i insulinoporności.

## Waspina – związek z otyłością: przegląd piśmiennictwa

Można znaleźć nieliczne prace na temat ekspresji waspiny w tkance tłuszczowej i stężeń tej adipokiny w surowicy krwi u osób dorosłych z otyłością [1, 2, 6, 14, 15]. Pojedyncze doniesienia dotyczą także dzieci [7, 10, 16, 17]. W tej grupie wiekowej wyniki badań są bardzo rozbieżne.

Körner i wsp. [10] oznaczali stężenie VASP w surowicy krwi u 65 szczupłych i 67 otyłych dzieci. Wykazali znamienne wyższe stężenia waspiny w surowicy krwi u dziewcząt w porównaniu do chłopców. U dziewcząt zaobserwowali wzrost stę-

żenia tego hormonu wraz z wiekiem i stadium dojrzewania płciowego. Otyłe dziewczęta miały istotnie niższe stężenia VASP we krwi w porównaniu do dziewcząt szczupłych. Nie było korelacji pomiędzy stężeniem krążącej we krwi VASP a BMI.

Inne obserwacje poczynili Martos-Moreno i wsp. [17], którzy oceniali stężenie VASP w surowicy krwi u 100 dzieci w okresie prepubertalnym i u 42 dzieci z grupy kontrolnej z prawidłową masą ciała. Nie zaobserwowali różnic w stężeniach waspiny we krwi pomiędzy grupą dzieci otyłych a grupą kontrolną. Po redukcji masy ciała ocenionej wskaźnikiem BMI i zmniejszeniu masy tłuszczowej ciała mierzonej metodą DEXA, uzyskanych dzięki stosowaniu diety (u 46 otyłych) i dodatkowo ćwiczeń odchudzających (u 14 otyłych), nie stwierdzili zmian w stężeniach VASP we krwi.

Inni autorzy [16] badali stężenie VASP w surowicy krwi u dzieci w okresie dojrzewania w grupach 33 dzieci otyłych (19 dziewcząt i 14 chłopców) i 36 zdrowych z prawidłową masą ciała (18 dziewcząt i 18 chłopców). Średnie stężenia waspiny we krwi były znamienne wyższe u dzieci otyłych w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej. Stężenie VASP we krwi było dodatnio skorelowane z BMI-SDS, stężeniem triglicerydów i stężeniem insuliny w surowicy krwi oraz wskaźnikiem HOMA-IR.

Jeszcze inni autorzy [7] wykonali oznaczenia stężenia VASP w surowicy krwi w grupie 50 dzieci w wieku 11–13 lat z nadwagą lub otyłością przed i po zastosowaniu krótkoterminowej, tygodniowej modyfikacji stylu życia (intensywna aktywność fizyczna, dieta z ograniczeniem kalorii). Stwierdzili negatywną korelację pomiędzy stężeniem VASP a stężeniem insuliny we krwi i wskaźnikiem HOMA-IR. Analiza regresji wykazała, że poziom waspiny we krwi jest niezależnym predyktorem stężenia insuliny i HOMA-IR. Krótkoterminowa modyfikacja stylu życia spowodowała spadek stężenia VASP w surowicy krwi o ok. 39,3% (przed:  $0,84 \pm 1,0$  ng/ml, po:  $0,51 \pm 1,0$  ng/ml;  $p < 0,001$ ), poprawę insulinowrażliwości wyrażoną spadkiem HOMA-IR oraz poprawę profilu lipidowego.

Wyniki te są rozbieżne z doniesieniami Youn i wsp. [9] o istotnym wzroście poziomu VASP we krwi po stosowaniu czterotygodniowych ćwiczeń zarówno u osób zdrowych, jak i otyłych z cukrzycą typu 2. Autorzy ci stwierdzili, że redukcja BMI, poprawa kondycji fizycznej i insulinowrażliwości były predyktorami wzrostu stężenia VASP we krwi.

Interesujące wyniki badań przedstawili autorzy [5], którzy oceniali stężenie VASP we krwi przed

i po stosowaniu czterotygodniowych ćwiczeń fizycznych przez młodych, zdrowych 80 mężczyzn w wieku  $25 \pm 2,8$  lat. Mężczyzn podzielono na dwie grupy, tj. tych, którzy w czasie wykonywania programu ćwiczeń otrzymywali antyoksydanty (1000 mg witaminy C i 400 IU witaminy E dziennie), oraz tych, którzy nie otrzymywali tych suplementów. Okazało się, że stężenia VASP we krwi znamienne wzrosły po stosowaniu ćwiczeń, ale tylko u mężczyzn, którzy otrzymywali antyoksydanty. U pozostałych mężczyzn nastąpił spadek stężenia tego hormonu we krwi. Wykazano też istotnie wyższe stężenia waspiny w surowicy krwi u mężczyzn otrzymujących witaminę w porównaniu do tych, którzy nie zażywali witamin.

Autorzy koreańscy [18] przeprowadzili badania na dużej populacji 490 młodych mężczyzn w wieku  $23,8 \pm 2,5$  lat w celu określenia łącznego wpływu BMI i wyniku testu CRF (*cardio/respiratory fitness*) na stężenie VASP w surowicy. W teście CRF określali maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku podczas treningu na bieżni. Stężenie VASP we krwi było znamienne wyższe u mężczyzn otyłych ( $1,6 \pm 1,7$  ng/ml) w porównaniu do szczupłych ( $0,8 \pm 0,8$  ng/ml;  $p < 0,001$ ). Natomiast stężenia insuliny we krwi i wskaźnik HOMA-IR były istotnie wyższe u otyłych niż u szczupłych mężczyzn. Analiza wykazała istotnie wyższe stężenia VASP, insuliny we krwi i wskaźnika HOMA-IR w grupie mężczyzn otyłych z niskim wynikiem w teście CRF, czyli gorszą wydolnością wysiłkową w porównaniu do grupy mężczyzn otyłych ze średnim i wysokim wynikiem testu CRF. Nie było różnic znamienych statystycznie w stężeniach VASP i insuliny we krwi zależnie od wyniku testu CRF w grupie szczupłych mężczyzn. W dyskusji autorzy na podstawie badań podkreślają, że otyłość w połączeniu z niską kondycją krążeniowo-oddechową mogą przyczynić się do zwiększenia poziomu VASP w surowicy krwi, najprawdopodobniej jako reakcja na wzrost insulinooporności. Sugerują, że waspina może być nowym biomarkerem zespołu oporności na insulinę.

Wcześniejsze badania Hidy i wsp. [1] wskazywały na to, że podanie rekombinowanej waspiny poprawia tolerancję glukozy oraz insulinooporność u otyłych myszy. Uważa się obecnie, że waspina może odgrywać rolę w metabolizmie glukozy i jej poziom może być elementem mechanizmu obronnego mającego na celu redukcję insulinooporności u ludzi.

Chang i wsp. [19] dokonali oceny zależności pomiędzy wielkością depozytu tkanki tłuszczo-

wej VAT i SAT mierzonych za pomocą tomografii komputerowej a stężeniem VASP we krwi w dużej, bo 150-osobowej populacji (73 kobiet i 77 mężczyzn) w wieku  $47,0 \pm 12,5$  lat. Obserwowali tendencję do wyższych stężeń VASP w surowicy u kobiet w porównaniu do mężczyzn, ale bez istotności statystycznej. Wykazali pozytywną korelację między stężeniem VASP we krwi a wielkością VAT u wszystkich badanych łącznie. Ta zależność była bardziej wyrażona u pacjentów, u których stwierdzano wyższą insulinooporność. Mechanizm działania waspiny, jak i kliniczne konsekwencje podwyższonych stężeń waspiny wymagają jednak dalszych badań.

Kim i wsp. [20] badali wpływ zmiany stylu życia (modyfikacja diety i zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożywania alkoholu i palenia papierosów) przez 10 miesięcy u 126 osób dorosłych z prawidłową masą ciała (76 mężczyzn i 50 kobiet) w wieku  $65,3 \pm 9,0$  lat na stężenie krążących we krwi waspiny i adiponektyny. W odpowiedzi na zmianę stylu życia nie stwierdzono istotnych zmian masy ciała, BMI, obwodu talii u badanych osób. Obserwowano natomiast obniżenie ciśnienia skurczowego, cholesterolu i triglicerydów we krwi, spadek stężenia insuliny w surowicy krwi i wskaźnika HOMA-IR oraz wzrost stężenia adiponektyny we krwi. Nie zanotowano różnic istotnych statystycznie w stężeniu waspiny w surowicy krwi przed i po zastosowaniu interwencji ( $0,26 \pm 0,20$  ng/ml i  $0,25 \pm 0,19$  ng/ml odpowiednio). Autorzy wnioskują, iż waspiny nie można uznać za czynnik mogący odgrywać rolę w poprawie insulinooporności w badanej przez nich populacji dorosłych, w odróżnieniu od adiponektyny.

Według Kang i wsp. [21] zarówno krótko-, jak i długoterminowy deficyt energetyczny u ludzi nie wpływa na zmianę stężenia krążącej we krwi waspiny. Autorzy nie wykazali różnic w stężeniach VASP w surowicy u zdrowych szczupłych osób (sześciu mężczyzn i siedmiu kobiet w wieku  $23,7 \pm 1,5$  lat) przed i po 72-godzinnym głodzeniu. Nie zanotowali także różnic w stężeniach VASP we krwi u kobiet z hypoleptynią i brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego (*hypothalamic amenorrhea*), spowodowanym uprawianiem intensywnych ćwiczeń fizycznych i/lub spadkiem masy ciała, przed i po leczeniu rekombinowaną leptyną (*metreleptin*) przez 3 miesiące (8 kobiet w wieku  $24,8 \pm 1,9$  lat) lub pół roku (18 kobiet w wieku  $25,0 \pm 2,2$  lat). U wszystkich badanych nastąpił istotny wzrost stężenia leptyny w surowicy bez zmian w stężeniach

waspiny i wisfatyny. Na podstawie tych obserwacji autorzy uważają, że ani waspina, ani wisfatyna prawdopodobnie nie są włączone w metaboliczne i neuroendokrynne zaburzenia charakterystyczne dla stanów deficytu energetycznego u ludzi.

Ukazały się pojedyncze prace na temat oceny stężenia VASP we krwi u kobiet z zaburzeniami miesiączki pod postacią *oligomenorrhea*, chorujących na zespół policystycznych jajników. U wielu tych kobiet obserwuje się insulinooporność, otyłość, najczęściej trzewną, i nietolerancję glukozy.

Koioiu i wsp. [22] oceniali stężenia waspiny w surowicy krwi u 79 kobiet z PCOS, w tym u 25 z prawidłową masą ciała i 54 z nadwagą lub otyłością, w stosunku do grupy kontrolnej 50 kobiet zdrowych. Wyniki wykazały, że stężenia VASP we krwi były zdecydowanie wyższe w grupie kobiet z PCOS ( $3,04 \pm 3,09$  ng/ml) aniżeli w grupie zdrowych ( $0,58 \pm 0,73$  ng/ml;  $p=0,021$ ). Jednakże podział na podgrupy w zależności od masy ciała ujawnił, że stężenia waspiny we krwi były znamienne wyższe u kobiet z PCOS, ale tylko u szczupłych w porównaniu do szczupłych zdrowych kobiet. Natomiast u kobiet z PCOS z nadwagą/otyłością także te stężenia były wyższe niż u zdrowych z nadwagą/otyłością, ale na granicy istotności statystycznej. Kobiety z nadwagą/otyłością miały wyższe stężenia VASP niż szczupłe zarówno w obrębie grupy z PCOS, jak i grupy kontrolnej. Autorzy sugerują, że wyższe stężenia VASP w surowicy, obserwowane szczególnie u kobiet z nadwagą i otyłych, mogą być mechanizmem kompensacyjnym w celu zachowania wrażliwości na insulinę i tolerancję glukozy.

Podobne spostrzeżenia u kobiet z PCOS poczynili wcześniej inni autorzy [11]. Wykazali nie tylko istotnie wyższe stężenia waspiny we krwi, ale też poziomu ekspresji mRNA VASP i samego białka w tkance tłuszczowej trzewnej u 12 otyłych kobiet z PCOS w porównaniu do 12 kobiet zdrowych szczupłych. Po półrocznej kuracji metforminą stężenie VASP w surowicy znamienne spadło u pacjentek z PCOS. Dalsza analiza statystyczna wykazała, że zmiany w poziomach glukozy były predyktorem zmian w stężeniach waspiny we krwi.

Escobar-Morreale i wsp. [23] uzyskali rozbieżne wyniki, poddając badaniom dużą grupę kobiet, w tym 45 kobiet z PCOS i 45 otyłych kobiet bez cech hiperandrogenizacji. Ani PCOS, ani otyłość nie miały wpływu na stężenie VASP we krwi. Ponadto nie było różnic w stężeniach waspiny w surowicy pomiędzy pacjentkami z prawidłową i nieprawidłową tolerancją glukozy.

Zainteresowanie badaczy wzbudza ostatnio kwestia, czy waspina, podobnie jak inne hormony tkanki tłuszczowej, np. lektyna, może odgrywać rolę w regulacji łaknienia. Udowodniono bowiem, że ekspresja tego hormonu jest wykrywana w tkankach, które są włączone w regulację poboru pokarmu (komórki błony śluzowej żołądka, wątroba, trzustka, podwzgórze). U ludzi stwierdzono obecność VASP w płynie mózgowo-rdzeniowym [4]. Natomiast badania doświadczalne prowadzone u myszy otyłych db/db i szczupłych C57BL/6 potwierdziły, że waspina jest wykrywana w komórkach podwzgórza. Dożylnie i dokomorowe podawanie waspiny zmniejsza pobór pokarmu u tych zwierząt. Wstrzyknięcie waspiny do komór mózgowych myszy powoduje obniżenie stężenia glukozy we krwi nawet do sześciu dni od iniekcji, ale tylko u myszy otyłych i to wyłącznie w warunkach podwyższonego stężenia glikemii. Nie obserwuje się takiego efektu u myszy szczupłych. Klötting i wsp. [4] są zdania, że wzrost centralnego stężenia VASP może powodować zmiany w poziomach waspiny krążącej we krwi i prowadzić do zmian w poborze pokarmu. Wysunięto hipotezę, że waspina jako serpina mająca właściwości inhibitora proteazy serynowej może powodować zmniejszenie poboru pokarmu przez hamowanie proteazy, rozkładającej domniemany czynnik antyoreksygeniczny.

Wang i wsp. [24] prowadzili badania eksperymentalne na modelu szczurów Sprague Dawley poddanych 12-tygodniowej diecie wysokotłuszczowej, która prowadziła do rozwinięcia zespołu metabolicznego (otyłość, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i TNF- $\alpha$ ). Wykazali istotnie niższe stężenia waspiny w surowicy i w tkance tłuszczowej okołonaszczowej u tych szczurów w porównaniu do szczurów pozostających na diecie z prawidłową, kontrolowaną zawartością tłuszczów. Podawanie pioglitazonu oraz kontrolowane spożywanie kalorii u tych zwierząt były odpowiedzialne za zwiększenie produkcji waspiny. Potrzebne są badania u ludzi, które mogłyby wyjaśnić, czy kontrola dowozu kalorii także może dać porównywalny efekt.

Ocena stężeń krążącej we krwi waspiny była także przedmiotem badań prowadzonych u osób dorosłych z otyłością olbrzymią, przed i po zabiegach bariatrycznych. Jedni z autorów [14] wykonywali takie badania po roku od przeprowadzonej operacji laparoskopowej metodą Roux-en-Y u 33 osób (30 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku  $43,8 \pm 2,1$  lat. Wykazali znamienne niższe stężenia VASP we krwi po

zabiegu aniżeli przed zabiegiem ( $0,31 \pm 0,05$  ng/ml;  $0,67 \pm 0,07$  ng/ml odpowiednio;  $p < 0,001$ ) oraz dodatnią korelację pomiędzy stężeniem VASP a stężeniem insuliny i leptyny we krwi, C-peptydu, HbA-1C, HOMA-IR. Inni [15] natomiast śledzili zmiany w stężeniach VASP we krwi przed i po 6 tygodniach od wykonania laparoskopowej operacji omijającej typu bypass u 30 kobiet w śr. wieku 32,5 lat. Uzyskane przez nich wyniki wskazały na istotny spadek stężenia VASP we krwi już w krótkim czasie od zabiegu w porównaniu do wyników sprzed operacji ( $0,26 \pm 0,17$  ng/ml;  $0,36 \pm 0,2$  ng/ml odpowiednio;  $p = 0,048$ ). Nie było zmian w stężeniach insuliny we krwi, glikemii i HOMA-IR. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniem VASP we krwi a parametrami antropometrycznymi badanych ani wskaźnikiem HOMA-IR.

Regulacja wydzielania waspiny nie jest jeszcze do końca poznana. Pojawiło się ostatnio doniesienie na temat rytmu dobowego wydzielania tego hormonu u zdrowych ludzi [12]. Autorzy oceniali stężenie krążącej we krwi waspiny w 24-dobowym profilu przed i po posiłkach w małej grupie badanych, bo u 10 zdrowych mężczyzn. We wczesnych godzinach rannych przed śniadaniem stężenia VASP we krwi były najwyższe i następował spadek tego stężenia 2 godziny po jedzeniu. Podczas regularnego spożywania posiłków stężenia hormonu w surowi-

cy wzrastały przed i spadały po każdym posiłku, a wzrastały w porze nocnej od 20:00 do 6:00 rano. Niespodziewane podanie posiłku po przedłużonym poście istotnie zmniejszyło poziom VASP. Wahańa dobowe waspiny zachowywały się odwrotnie do stężeń glukozy i insuliny, których stężenia we krwi wzrastały po posiłkach. Autorzy ci stwierdzali ujemną korelację pomiędzy stężeniem VASP a insuliny we krwi, wysuwając przypuszczenie, że insulina może wpływać na obniżenie stężenia waspiny w surowicy, tak jak u chorych leczonych insuliną [8].

## Podsumowanie

Waspina to nowo poznany hormon produkowany głównie w tkance tłuszczowej trzewnej. Jego funkcje biologiczne w organizmie człowieka nie są dokładnie poznane. Wiele dowodów wskazuje na to, iż ta adipocytokina zwiększa insulinowrażliwość tkanki tłuszczowej w stanach otyłości. Natomiast można zastanawiać się tylko i dyskutować, czy wzrost stężenia waspiny we krwi, obserwowany przez większość badaczy u otyłych osób, wynika z mechanizmu kompensacyjnego celem zwiększenia insulinowrażliwości i czy można ten hormon traktować jako biomarker zespołu oporności na insulinę. Potrzebne są dalsze badania doświadczalne i kliniczne, aby odpowiedzieć na te pytania.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Hida K., Wada J., Jun Eguchi J. et al.: Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005;102, 10610-10615.
- [2] Li Q., Chen R., Moriya J. et al.: A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J. Int. Med. Res.*, 2008;36 (4), 625-629.
- [3] Silverman G.A., Bird P.I., Carrell R.W. et al.: The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. *J. Biol. Chem.*, 2001;276 (36), 33293-33296.
- [4] Klötting N., Kovacs P., Kern M. et al.: Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*, 2011;54 (7), 1819-1823.
- [5] Oberbach A., Kirsch K., Lehmann S. et al.: Serum vaspin concentrations are decreased after exercise-induced oxidative stress. *Obes. Facts*, 2010;3, 328-331.
- [6] Blüher M.: Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.*, 2012;41, 176-182.
- [7] Lee M.K., Jekal Y., Im J.A. et al.: Reduced serum vaspin concentrations in obese children following short-term intensive lifestyle modification. *Clin. Chim. Acta*, 2010;411 (5-6), 381-385.
- [8] 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.
- [9] Youn B-S., Klötting N., Kratzsch J. et al.: Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008;57, 372-377.
- [10] Körner A., Neef M., Friebe D. et al.: Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2011;35 (4), 578-586.
- [11] Tan B.K., Heutling D., Chen J. et al.: Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and decrease in insulin resistance. *Diabetes.*, 2008;57, 1501-1507.

- 
- [12] Jeong E., Youn B-S., Kim D.W. et al.: Circadian rhythm of serum vaspin in healthy male volunteers: Relation to meals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95 (4), 1869-1875.
- [13] Olszanecka-Glinianowicz M., Kocetak P., Orlik B. et al.: Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności?. *Endokr. Otył. Zab. Przem. Mat.*, 2009;5 (4), 236-242.
- [14] 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.
- [15] Golpaie A., Tajik N., Masoudkibir 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.
- [16] Suleymanoglu S., Tascilar E., Pirgon O. et al.: Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2009;84 (3), 325-328.
- [17] Martos-Moreno G.Á., Kratzsch J., Körner A. et al.: Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int. J. Obes.*, 2011;35 (10), 1355-1362.
- [18] Cho J.K., Han T.K., Kang H.S.: Combined effects of body mass index and cardio/ respiratory fitness on serum vaspin concentrations in Korean young men. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2010;108 (2), 347-353.
- [19] Chang H.M., Park H.S., Park C.Y. et al.: Association between serum vaspin concentrations and visceral adipose tissue in Korean subjects. *Metabolism*, 2010;59 (9), 1276-1281.
- [20] Kim S.M., Cho G.J., Yannakoulia M. et al.: Lifestyle modification increases circulating adiponectin concentrations but does not change vaspin concentrations. *Metabolism*, 2011;60 (9), 1294-1299.
- [21] Kang E.S., Magkos F., Sienkiewicz E. et al.: Circulating vaspin and visfatin are not affected by acute or chronic energy deficiency or leptin administration in humans. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011;164 (6), 911-917.
- [22] Koiou E., Tziomalos K., Dinas K. et al.: The effect of weight loss and treatment with metformin on serum vaspin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine J.*, 2011;58 (4), 237-246.
- [23] Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramírez M., San-Millán J.L.: Serum visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor concentrations in human obesity and polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 2009;32 (1), e6.
- [24] Wang Y.M., Wang W.P., Wang L.P. et al.: Calorie control increased vaspin levels of serum and periepididymal adipose tissue in diet-induced obese rats in association with serum free fatty acid and tumor necrosis factor alpha. *Chin. Med. J.*, 2010;123 (7), 936-941.