



**UNIwersytet Medyczny**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii  
i Alergologii**

lek. Joanna Maria Radzik-Zajac

**ROLA ADIPOKIN: OMENTYNY I WASPINY, JAKO  
POTENCJALNYCH BIOMARKERÓW CIĘŻKOŚCI  
PRZEBIEGU CHOROBY W ASTMIE U CHORYCH Z  
NADWAGĄ LUB OTYŁOŚCIĄ**

**Rozprawa doktorska**

Promotor: dr hab. n. med. Wojciech Barg; prof. UR

Promotor pomocniczy: dr n. med. Krzysztof Wytrychowski

WROCLAW 2024

*Serdecznie dziękuję mojemu promotorowi Panu prof. dr hab. n. med. Wojciechowi Bargowi za poświęcony czas i pomoc w przygotowaniu pracy doktorskiej, a także mojemu promotorowi pomocniczemu Panu dr n. med. Krzysztofowi Wytrychowskiemu za pomoc w realizacji badań.*

*Chciałabym wyrazić swoją wdzięczność Pani prof. dr hab. n. med. Maricie Nittner-Marszalskiej za życzliwe rady i nieocenione wskazówki w sformułowaniu myśli naukowej.*

*Mojemu mężowi Adamowi i córce Paulinie bardzo dziękuję za cierpliwość, pomoc i wsparcie w trudnych momentach.*

*Dziękuję także moim Rodzicom za nieustanną wiarę we mnie.*

## Spis treści

SPIS OZNACZEŃ I SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY .....	5
SPIS TABEL I RYCIN.....	11
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>13</b>
1.1. ASTMA – DEFINICJA, FENOTYPY, ENDOTYPY.....	13
1.2. HISTORIA ZWIĄZKU ASTMY Z PROCESEM ZAPALNYM .....	17
1.3. OTYŁOŚĆ I NADWAGA .....	18
1.4. FENOTYP ASTMY ZWIĄZANEJ Z OTYŁOŚCIĄ.....	23
1.5. ASTMA, OTYŁOŚĆ I PRZEWLEKŁY STAN ZAPALNY DRÓG ODDECHOWYCH.....	25
1.6. OMENTYNA .....	27
1.6.1. BADANIA OMENTYNY <i>IN VITRO</i> .....	27
1.6.2. BADANIA OMENTYNY <i>IN VIVO</i> NA ZWIERZĘTACH .....	29
1.6.3. BADANIA OMENTYNY U LUDZI .....	30
1.7. WASPINA.....	36
1.7.1. BADANIA <i>IN VITRO</i> I NA ZWIERZĘTACH .....	36
1.7.2. BADANIA WASPINY U LUDZI.....	38
1.8. BADANIA OMENTYNY I WASPINY DOTYCZĄCE DZIECI I MŁODZIEŻY .....	41
<b>2. CEL PRACY .....</b>	<b>43</b>
<b>3. MATERIAŁY I METODY BADAWCZE .....</b>	<b>44</b>
3.1. GRUPA BADANA .....	44
3.2. PROCEDURY PRZEPROWADZONE W BADANIU .....	45
3.3. METODY STATYSTYCZNE .....	47
<b>4. OMÓWIENIE WYNIKÓW .....</b>	<b>48</b>
4.1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ POPULACJI .....	48
4.1.1. PARAMETRY DEMOGRAFICZNE.....	48
4.1.2. PARAMETRY ANTROPOMETRYCZNE I OCENA SKŁADU CIAŁA .....	48
4.1.3. STOPNIE KONTROLI ASTMY I INTENSYWNOŚCI LECZENIA ASTMY. ....	50
4.1.4. ZABURZENIA WENTYLACJI PŁUC .....	52
4.1.5. KORELACJA POMIĘDZY WYBRANYMI WYNIKAMI BADANEJ GRUPY PACJENTÓW.....	53
4.2. OMENTYNA.....	54
4.2.1. OMENTYNA A BMI.....	54
4.2.2. OMENTYNA A PŁEĆ I FENOTYP ASTMY.....	54
4.2.3. OMENTYNA A INTENSYWNOŚĆ LECZENIA ASTMY I STOPIEŃ KONTROLI ASTMY .....	56
4.2.4. OMENTYNA A ZABURZENIA WENTYLACJI .....	57
4.2.5. OMENTYNA A FENO .....	59
4.3. WASPINA .....	60
4.3.1. WASPINA A BMI .....	60

4.3.2.	WASPINA A PŁEĆ I FENOTYP ASTMY .....	61
4.3.3.	WASPINA A INTENSYWNOŚĆ LECZENIA ASTMY I STOPIEŃ KONTROLI ASTMY .....	63
4.3.4.	WASPINA A FENO.....	65
5.	<b>DYSKUSJA</b> .....	68
6.	<b>OGRANICZENIA PRACY BADAWCZEJ</b> .....	74
7.	<b>WNIOSKI I PERSPEKTYWY DALSZYCH BADAŃ</b> .....	75
8.	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	76
9.	<b>STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ</b> .....	97
10.	<b>ZAŁĄCZNIKI</b> .....	107

## **Spis oznaczeń i skrótów stosowanych w pracy:**

**% BF** (% ang. body fat) – *procent tkanki tłuszczowej*

**ACT** (ang. asthma control test) – *test kontroli astmy*

**ADP** (ang. air displacement plethysmography) – *pletzmozografia wypierania powietrza*

**Akt/PKB** – *kinaza białkowa serynowo – treoninowa*

**AMI** ( ang. acute myocardial infarct) – *ostry zawał mięśnia sercowego*

**AMPK** (ang. 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase) – *kinaza białkowa aktywowana 5` adenozynomonofosforanem*

**ApoE<sup>-/-</sup> mice** ( ang. atherosclerosis-prone apolipoprotein E-deficient mice) – *myszy z niedoborem apolipoproteiny E podatne na miażdżycę*

**ARDS** (ang. acute respiratory distress syndrome) – *zespół ostrej niewydolności oddechowej*

**ATS** ( ang. Asthma Thoracic Society) – *Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej*

**BAI** (ang. body adiposity index) - *wskaźnik otluszczenia ciała*

**BAT** (ang. brown adipose tissue) – *brązowa tkanka tłuszczowa*

**BCM** (ang. body cell mass) – *masa komórek ciała*

**BD** (ang. Behcet's disease ) – *choroba Behcet'a*

**BIA** (ang. bioelectrical impedance analysis) – *analiza impedancji bioelektrycznej*

**BMI – SDS** (ang. body mass index-standard deviation score) - *wskaźnik masy ciała - odchylenie standardowe*

**BMI** (ang. Body Mass Index) – *wskaźnik masy ciała*

**BMSC** (ang. bone marrow stem cells) – *komórki macierzyste szpiku kostnego*

**CD** |(ang. Crohn disease) – *choroba Crohna*

**cDNA** ( ang. complementary deoxyribonucleic acid) – *komplementarny kwas dezoksyrybonukleinowy*

**cm** – *centymetr*

**CRP** ( ang. C-reactive protein) – *C- reaktywne białko*

**CU** (łac. *colitis ulcerosa*) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

**cukrzyca t. 1** – *cukrzyca typu 1*

**cukrzyca t. 2** – *cukrzyca typu 2*

**DEXA** (ang. Dual Energy X-ray Absorptiometry) – *dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska*

**EAACI** (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) – *Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej*

**ECAP** - *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce*

**ECRHS** (ang. The European Community Respiratory Health Survey) – *Europejskie Badania dotyczące Chorób Układu Oddechowego*

**eNOS** (ang. endothelial nitric oxide synthase) – *śródbłonkowa syntaza tlenu azotu*

**ERV** (expiratory reserve volume) – *wydechowa objętość rezerwowa*

**ESLD** (ang. end-stage lung diseases) – *schyłkowa choroba płuc*

**EW** (ang. extracellular water) – *woda zewnątrzkomórkowa*

**FeNO** (ang. fractional concentration of exhaled nitric oxide) – *stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu*

**FEV1** (ang. forced expiratory volume in 1 second) – *natężona objętość wydechowa podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu*

**FFA** (ang. free fatty acids) – *wolne kwasy tłuszczowe*

**FFM** (ang. fat free mass) – *beztłuszczowa masa ciała*

**FGIR** (ang. fasting glucose to insulin ratio) – *stosunek glukozy do insuliny na czczo*

**FM** (ang. fat mass) – *masa tłuszczowa*

**FMF** (ang. familial mediterranean fever) – *rodzinna gorączka śródziemnomorska*

**FRC** (ang. functional residual capacity) – *czynnościowa pojemność zalegająca*

**FVC** (ang. forced vital capacity) – *natężona pojemność życiowa*

**GINA** (ang. Global Initiative for Asthma) – *Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy*

**HDL** (ang. high density lipoprotein) – *lipoproteiny o dużej gęstości*

**HgbA1c** – *hemoglobina glikowana*

**HOMA-IR** (ang. homeostasis model assessment for insulin resistance) – *ocena modelu homeostazy oporności na insulinę*

**HUVEC** (ang. human umbilical vein endothelial cells) – *ludzkie komórki śródbłonna żyły pępowinowej*

**ICAM -1** - *wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna*

**ICD** (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ) – *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*

**IL-10** – *interleukina 10*

**IL-13** – *interleukina 13*

**IL-1 $\alpha$**  – *interleukina -1 $\alpha$*

**IL-1 $\beta$**  – *interleukina -1 $\beta$*

**IL-25** – *interleukina 25*

**IL-33** – *interleukina 33*

**IL-6** – *interleukina 6*

**ISAAC** (ang. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) – *Międzynarodowe Badanie Astmy i Alergii u Dzieci*

**IW** (ang. intracellular water) – *woda wewnątrzkomórkowa*

**JNK-p53** ( ang. the Jun N-terminal kinase - p53 signaling pathway) – *szlak sygnałowy kinazy N-końcowej Jun -p53*

**K** (Kelwin) – *jednostka temperatury w układzie SI*

**kDa** – *kiloDalton*

**LABA** (ang. long-acting bronchodilator inhaler) – *dlugodziałający agonista receptora beta2-adrenergicznego*

**LAMA** (ang. long-acting muscarinic antagonist) – *długodziałający antagonistą receptora muskarynowego*

**LAP** (lipid accumulation product) – *wskaźnik produktu akumulacji lipidów*

**LDL** (ang. low-density lipoprotein) – *lipoproteiny o bardzo małej gęstości*

**LPS** (ang. lipopolysaccharide) – *lipopolisacharyd*

**LTM** (ang. lean tissue mass) – *masa tkanki beztłuszczowej*

**LTRA** (ang. leukotriene receptor antagonist) – *leki antyleukotrienowe*

**LVEF** (ang. left ventricle ejection fraction) – *frakcja wyrzutowa lewej komory serca*

**LXR receptor** (ang. liver X receptor) – *wątrobowy receptor X*

**m** – *metr*

**MIZS** – *młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

**ml** – *mililitr*

**mmol/L** – *milimol na litr*

**MRI** (ang. magnetic resonance imaging) – *rezonans magnetyczny*

**mRNA** (ang. messenger ribonucleic acid) – *informacyjny/marycowy kwas rybonukleinowy*

**n-3 polyunsaturated fatty acids** ( ang. n-3 PUFA) – *n3 – wielonienasycone kwasy tłuszczowe*

**NAEPP** (The National Asthma Education and Prevention Program) – *Narodowy Program Edukacji i Zapobiegania Astmie*

**NAFLD** (ang. non-alcoholic fatty liver disease) – *niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby*

**NF-B** ( ang. nuclear factor B) - *czynnik transkrypcyjny - B*

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

**ng/ml** – *nanogramy na mililitr*

**NHLBI** (ang. The National Heart, Lung, and Blood Institute) – *Narodowy Instytut Serca, Płuc i Krwi*



**NIH** (ang. National Institutes of Health) – *Narodowe Instytuty Zdrowia*

**NO** (ang. nitric oxide) – *tlenek azotu*

**OA** (ang. osteoarthritis) – *choroba zwyrodnieniowa stawów*

**OBS** – *obturacyjny bezdech senny*

**°C** – *stopień Celsjusza*

**OHS** (ang. obesity hypoventilation syndrome) – *zespół hipowentylacji*

**OLETF** (ang. Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) – *szczurzy model otyłości*

**PDGF-BB** (ang. platelet-derived growth factor) – *plytkopochodny czynnik wzrostu*

**PEF** (ang. peak expiratory flow) – *szczytowy przepływ wydechowy*

**PI3-kinase/Akt** (ang. The phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signal transduction pathway) - *szlak sygnałowy kinazy PI3/Akt*

**PKB** (ang. protein kinase B) – *kinaza białkowa B*

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

**PMSEAD** (ang. Polish Multicenter Study of Epidemiology of Allergic Diseases) - *Polskie Wieloośrodkowe Badanie Epidemiologii Chorób Alergicznych*

**POChP** – *przewlekła obturacyjna choroba płuc*

**PPAR- $\gamma$**  (ang. peroxisome proliferator-activated receptor-  $\gamma$ ) - *receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów-  $\gamma$*

**ppb** (ang. parts per bilion) – *części na miliard*

**PTCHP** – *Polskie Towarzystwo Chorób Płuc*

**PUFA** (ang. polyunsaturated fatty acids) – *wielonienasycone kwasy tłuszczowe*

**RCL** (ang. reactive central loop) – *reaktywna pętla centralna*

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

**rpm** (ang. revolutions per minute) – *obroty na minutę*

**RV** (ang. reserve volume) – *objętość zalegająca*

**RZS** – *reumatoidalne zapalenie stawów*

**SABA** (ang. short-acting beta-agonist) – *krótkodziałający agonista receptora beta2-adrenergicznego*

**SAMA** (ang. short-acting muscarinic antagonist) – *krótkodziałający antagonist receptoru muskarynowego*

**SFRP5** (ang. secreted frizzled-related protein 5) – *wydzielane białko spokrewnione z białkami frizzled 5*

**sGKS** – *systemowe glikokortykosteroidy*

**TBW** (ang. total body water) – *całkowita woda w organizmie*

**TK** – *tomografia komputerowa*

**TLC** (ang. total lung capacity) – *całkowita pojemność płuc*

**TLR - 2** (ang. Toll-like receptor 2) – *receptor Toll-podobny 2*

**TLR - 4** (ang. Toll-like receptor 4) – *receptor Toll-podobny 4*

**TNF- $\alpha$**  (ang. tumor necrosis factor  $\alpha$ ) - *czynnik martwicy nowotworów alfa*

**TSLP** (ang. thymic stromal lymphopoietin ) – *limfopoetyna zrębu grasicy*

**VAT** (ang. visceral adipose tissue) – *trzewna tkanka tłuszczowa*

**VC** (ang. vital capacity) – *pojemność życiowa*

**VCAM-1** (ang. vascular cell adhesion molecule) – *cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych 1*

**WAT** (ang. white adipose tissue) – *biała tkanka tłuszczowa*

**WC** (ang. waist circumference) – *obwód talii*

**wGKS** – *wziwne glikokortykosteroidy*

**WHO** (ang. World Health Organization) – *Światowa Organizacja Zdrowia*

**WHR** (ang. waist-hip ratio) – *współczynnik talia-biodro*

**WHtR** (ang. waist to height ratio) – *współczynnik talii do wzrostu*

**ZAG** (ang. zinc- $\alpha$  2-glycoprotein) – *cynk -  $\alpha$  2 – glikoproteina*

## Spis tabel i rycin

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna badanej grupy

Tabela 2. Opisowa analiza statystyczna składu ciała, obwodu talii i bioder.

Tabela 3. Opisowa analiza statystyczna danych biochemicznych grupy badanej

Ryc. 1. Rozkład przedziałów BMI (Body Mass Index) w badanej populacji pacjentów.

Ryc. 2. Rozkład WHR (Waist Hip Ratio) w badanej populacji pacjentów.

Ryc. 3. Wyniki testu kontroli astmy (ACT, asthma control test) w badanej populacji.

Ryc. 4. Rozkład stopni leczenia astmy w badanej populacji.

Ryc. 5. Rozkład FEV1%FVC (Forced Expiratory Volume in 1 second %/Forced Vital Capacity) w badanej populacji pacjentów.

Ryc. 6. FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) w badanej populacji (%wn - % wartości należnej).

Ryc. 7. Macierz korelacji wybranych wyników.

Ryc. 8. Zależność stężenia omentyny w surowicy od wskaźnika BMI (Body Mass Index).

Ryc. 9. Zależność stężenia omentyny w surowicy u kobiet i mężczyzn całej badanej grupy (test Manna-Whitney'a,  $p=0,142$ ).

Ryc. 10 Zależność stężenia omentyny w surowicy od etiologii astmy w całej grupie badanej oraz w podgrupie kobiet i mężczyzn.

Ryc. 11. Zależność stężenia omentyny w surowicy od stopnia leczenia astmy.

Ryc. 12. Zależność stężenia omentyny w surowicy od wyniku kwestionariusza ACT (Asthma Control Test).

Ryc. 13. Współzależność (rang Spearmana) stężenia omentyny w surowicy od FEV1% (Forced Expiratory Volume in 1 second) % wartości należnej.

Ryc. 14. Współzależność (rang Spearmana) stężenia omentyny w surowicy od FEV1(Forced Expiratory Volume in 1 second) % wartości należnej, w grupie kobiet.

Ryc. 15. Współzależność (rang Spearmana) stężenia omentyny w surowicy od FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) % wartości należnej, w grupie mężczyzn.

Ryc. 16. Zależność stężenia omentyny w surowicy od FeNO (Fractional concentration of exhaled Nitric Oxide) w grupie mężczyzn i kobiet.

Ryc. 17. Zależność stężenia waspiny w surowicy od BMI (Body Mass Index).

Ryc. 18. Zależność stężenia waspiny w surowicy od płci (test Manna-Whitney'a).

Ryc. 19. Zależność stężenia waspiny w surowicy od etiologii astmy.

Ryc. 20. Zależność stężenia waspiny w surowicy od etiologii astmy w grupie kobiet i w grupie mężczyzn (test Manna-Whitney'a).

Ryc. 21. Zależność stężenia waspiny w surowicy u kobiet od stopnia leczenia (test Manna-Whitney'a,  $p=0,0365$ ).

Ryc. 22. Zależność stężenia waspiny w surowicy od stopnia leczenia astmy.

Ryc. 23. Zależność stężenia waspiny w surowicy od ACT (Asthma Control Test).

Ryc. 24. Zależność stężenia waspiny w surowicy od FeNO (Fractional concentration of exhaled Nitric Oxide) w grupie mężczyzn i kobiet.

## 1. Wprowadzenie

Astma jest powszechnym, przewlekłym schorzeniem, a jej częstość występowania jest różna w zależności od rejonu świata. Z danych szacunkowych wynika, że ponad 5% światowej populacji cierpi na astmę. Astma dotyka osoby w różnym wieku, od dzieciństwa do wieku starczego [1]. Oszacowano, że w 2016 roku na astmę chorowało ponad 339 milionów ludzi na całym świecie [2]. Astma jest problemem zdrowia publicznego we wszystkich krajach bez względu na poziom rozwoju. Większość zgonów związanych z astmą ma miejsce w krajach o niskim i średnim dochodzie [3].

W charakterystyce epidemiologii astmy szczególne znaczenie miały dwa badania o zasięgu światowym: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [4] oraz The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) [5], a w Polsce badanie Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) [6]. W badaniu ECAP, przeprowadzonym w latach 2006-2008 w grupie 20454 osób w wieku od 6 do 44 lat, rozpoznano astmę w oparciu o kryteria Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (GINA - Global Initiative for Asthma) u 10,6% badanych [6]. Badanie epidemiologiczne Polish Multicenter Study of Epidemiology of Allergic Diseases (PMSEAD) przeprowadzone w Polsce w latach 90-tych ubiegłego stulecia wykazało, że na astmę choruje 5,4 % osób dorosłych i 8,6% dzieci [7].

### 1.1. Astma – definicja, fenotypy, endotypy

Zgodnie z definicją GINA (Global Initiative for Astma), astma jest heterogenną jednostką chorobową charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem w drogach oddechowych i występowaniem objawów ze strony układu oddechowego takich jak: świsty, skrócenie oddechu, ucisk w klatce piersiowej i kaszel. Objawy te występują z różną częstością i intensywnością oraz wiążą się ze zróżnicowanym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych, oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej, wyróżniamy astmę eozynofilową, neutrofilową, ubogokomórkową i mieszaną [8].

Astma jest schorzeniem wielogenowym i wieloczynnikowym, a nakładające się na siebie zróżnicowane cechy astmy występujące jako zespół chorobowy zostały uporządkowane przez Wenzel [9], która zaproponowała podział astmy na fenotypy na podstawie cech patofizjologicznych, klinicznych, czynników wywołujących i komórkowych mechanizmów astmatycznego zapalenia.

Takie podejście ma bardzo istotne znaczenie kliniczne. Dla przykładu, wyodrębnienie astmy niealergiczej i jej dalszy podział na astmę eozynofilową, neutrofilową i ubogokomórkową jest ważne w związku z różną odpowiedzią na leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami. European Academy of Allergy and Clinical Immunology oraz American Academy of Allergy, Astma & Immunology opublikowały w 2011 roku konsensus pod akronimem PRACTALL (PRACTical ALLergy) [10], opisujący astmę jako zespół objawów, w którym podstawę podziału stanowi endotyp jako jednolita, pod względem patofizjologicznym, jednostka chorobowa. Natomiast poszczególne fenotypy astmy wyodrębniono na podstawie charakterystycznych zespołów objawów klinicznych. Zaproponowano wyróżnienie endotypów astmy na podstawie cech takich jak: objawy kliniczne, biomarkery, fizjologia płuc, genetyka, histopatologia, epidemiologia i skuteczność określonego sposobu leczenia. Istnieją wzajemne powiązania pomiędzy poszczególnymi fenotypami a endotypami. Każdy endotyp może zawierać różne fenotypy, a dany fenotyp można obserwować w różnych endotypach. Takie rozumienie astmy dało podstawy dla analizy klasterowej umożliwiającej dokładne „mapowanie” poszczególnych przypadków i personalizację leczenia.

Choroby współistniejące mogą wpływać na fenotyp choroby, ale nie na jej endotyp. Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy zarówno u osób z alergią jak i bez alergii, więc fenotyp astmy związanej z otyłością może występować w różnych endotypach [10,11].

Podziałem astmy zajmowały się liczne grona ekspertów. Eksperti GINA [8] na podstawie grup demograficznych, klinicznych i podłoża patofizjologicznego podzielili astmę na:

1. astmę alergiczną, z obecnością atopii, wczesnym początkiem, z dominującym eozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych, zazwyczaj dobrze odpowiadającą na leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS),
2. astmę niealergiczną, występującą bez związku z obecnością alergii; profil komórkowy płwociny u tych pacjentów może być neutrofilowy, eozynofilowy albo zawierać niewielką liczbę komórek zapalnych, ze słabszą odpowiedzią na leczenie wGKS,
3. astmę o późnym początku, zazwyczaj niealergiczną, częściej występującą u kobiet, wymagającą stosowania wysokich dawek wGKS lub względnie oporną na leczenie glikokortykosteroidami,
4. astmę z utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, w związku z remodelingiem ściany dróg oddechowych w ciągu długiego okresu trwania choroby,
5. astmę związaną z otyłością; u części otyłych osób występują nasilone objawy ze strony układu oddechowego i niewielkie eozynofilowe zapalenie w drogach oddechowych [12].

Od wielu lat funkcjonował podział astmy na astmę alergiczną IgE-zależną tj. atopową i IgE-niezależną tj. nieatopową, niealergiczną. W patogenezie astmy alergicznej udział biorą limfocyty T. Wyodrębnienie różnych form astmy ma nie tylko znaczenie systematyzujące, ale istotne w praktyce klinicznej stanowiąc wskazówkę terapeutyczną [13].

Kryteriami rozpoznania astmy jest występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego, jak: świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej, kaszel oraz potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Spirometria jest podstawowym badaniem oceniającym zmienność obturacji dróg oddechowych oraz stopień kontroli astmy [8]. Parametrami spirometrycznymi najistotniejszymi z punktu widzenia diagnostyki i oceny astmy jest FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) – natężona objętość wydechu (przepływ) podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu, VC (vital capacity) – pojemność życiowa, FVC (forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa. Ponieważ VC i FVC wpływają na FEV1, sama wartość FEV1 nie może dowodzić obturacji oskrzeli. Dlatego stosuje się wartość przepływu jako funkcji objętości w postaci FEV1%/VC (wskaźnik Tiffeneau) lub FEV1%/FVC (wskaźnik pseudo-Tiffeneau). Podczas rejestracji natężonego wydechu mierzone są także wskaźniki przepływowe, wśród których użyteczny klinicznie jest PEF (peak expiratory flow) – szczytowy przepływ wydechowy. Zmienność tego parametru może także stanowić podstawę rozpoznania i oceny kontroli astmy [14].

Obturację oskrzeli rozpoznaje się na podstawie zmniejszenia FEV1%/VC, lub FEV1%/FVC poniżej dolnej granicy normy dla płci, wieku i wzrostu. Natomiast stopień nasilenia obturacji określa się na podstawie wartości FEV1% odniesionej do wartości należnej w populacji zdrowej. Funkcjonuje podział na następujące stopnie nasilenia obturacji:

- łagodna -  $FEV1 \geq 70\%$ ,
- umiarkowana -  $60\% \leq FEV1 < 70\%$ ,
- umiarkowanie ciężka -  $50\% \leq FEV1 < 60\%$ ,
- ciężka -  $35\% \leq FEV1 < 50\%$ ,
- bardzo ciężka -  $FEV1 < 35\%$  [15].

Podstawowym elementem rozpoznania astmy jest wykazanie odwracalności zwężenia dróg oddechowych. Podstawę diagnostyki stanowi wciąż spirometryczna próba rozkurczowa. Badanie to polega na wykonaniu spirometrii podstawowej (wyjściowej) oraz ponownie po podaniu dooskrzelowym leku rozkurczającego oskrzela. Najczęściej stosowany jest krótkodziałający agonista receptora beta2-adrenergicznego (SABA), rzadziej krótkodziałający

antagonista receptora muskarynowego (SAMA). Istotna poprawa parametrów FEV1 (>12% i 200 ml) po leku i często odwracalność obturacji (FEV1%/VC lub FEV1%/FVC powyżej dolnego limitu normy) pozwala, w połączeniu z objawami klinicznymi, na rozpoznanie astmy [15]. W razie problemów diagnostycznych związanych np. ze szczególnym fenotypem astmy wprowadzono i wystandaryzowano także inne metody oceny odwracalności skurczu oskrzeli, takie jak ocena średniej dobowej zmienności PEF oraz metody oceny nadreaktywności oskrzeli, takie jak: wziewna próba prowokacyjna z histaminą lub metacholiną, próba prowokacyjna z hiperwentylacją, hipertonicznym roztworem soli, mannitolem oraz wysiłkowa próba prowokacyjna [8].

Podział astmy na stopnie ciężkości funkcjonował od wielu lat. W pierwszych wytycznych NHLBI (The National Heart, Lung, and Blood Institute) i GINA stopień nasilenia objawów i ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz jego zmienność umożliwiły podział astmy ze względu na ciężkość na cztery podkategorie (przerywana, łagodna przewlekła, umiarkowana przewlekła i ciężka przewlekła). Należy jednak pamiętać, że ciężkość astmy obejmuje zarówno nasilenie choroby podstawowej, jak i jej reakcję na leczenie [16].

Cechą charakterystyczną astmy jest duża zmienność jej przebiegu. Oznacza to, że zastosowane leczenie powinno być dostosowane do występujących objawów. Wytyczne Narodowego Programu Edukacji i Zapobiegania Astmie (NAEPP - The National Asthma Education and Prevention Program) [17] oraz wytyczne Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (GINA) z 2006 r. [17] jak również aktualizacja wytycznych GINA 2023 [8] zaproponowały dostosowanie strategii leczenia astmy w oparciu o stopień jej kontroli [17]. Wg ekspertów GINA [8] stopień kontroli astmy można ocenić na podstawie analizy objawów astmy występujących ciągu ostatnich 4 tygodni. W kwestionariuszu takiej oceny zawarte są pytania dotyczące występowania objawów astmy w ciągu dnia częściej niż dwa razy w tygodniu, występowania nocnych objawów astmy, konieczności użycia SABA częściej niż dwa razy w tygodniu oraz ograniczenia aktywności życiowej z powodu astmy. W zależności od uzyskanych odpowiedzi można zaklasyfikować astmę jako kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną.

Dodatkowym narzędziem wykorzystywanym do oceny kontroli objawów w astmie jest test kontroli astmy (ACT – asthma control test). Test kontroli astmy zawiera pięć krótkich pytań dotyczących występowania objawów dziennych i nocnych astmy w ciągu ostatnich czterech tygodni, konieczności stosowania doraźnych leków rozkurczających oskrzela, ograniczenia aktywności i subiektywne odczucie kontroli nad objawami astmy. Wynik 20-25 punktów



uznaje astmę za dobrze kontrolowaną, 16-19 częściowo kontrolowaną, a wynik 5-15 punktów świadczy o złej kontroli astmy [8,16].

Eksperti GINA [8] zalecają stopniowane leczenie astmy. Poszczególne etapy leczenia od I do V, są podzielone ze względu na rodzaj i dawki stosowanych leków: glikokortykosteroidów wziewnych (wGKS), SABA, długodziałających agonistów receptora beta2-adrenergicznego (LABA), leków antycholinergicznym krótko- i długodziałających (SAMA i LAMA), leków antyleukotrienowych (LTRA), glikokortykosteroidów systemowych (sGKS) oraz leków biologicznych. Aktualnie w praktyce klinicznej najbardziej przydatny podział ciężkości astmy, został zaproponowany przez ekspertów GINA i jest on oparty na ocenie kontroli objawów u pacjenta pozostającego na określonym stopniu leczenia przez ostatnie kilka miesięcy. Uwzględniając podział ciężkości astmy odnoszący się do stosowanej terapii, wyodrębniamy:

- astmę łagodną, kiedy objawy są kontrolowane na stopniu leczenia I lub II,
- astmę umiarkowaną, gdy do kontroli objawów konieczne jest leczenie w stopniu III lub IV,
- astmę ciężką, kiedy wymagane jest stosowanie leczenia w stopniu V.

W astmie ciężkiej, co istotne, leczenie nie zawsze zapewnia kontrolę objawów.

Dodatkowym badaniem pomocnym przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w astmie jest oznaczenie stężenia tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO – fractional concentration of exhaled nitric oxide), które jest podwyższone u pacjentów z obecnym zapaleniem Th2-zależnym w drogach oddechowych. Zapalenie Th2 w drogach oddechowych wskazuje na astmę alergiczną i / lub eozynofilową [18].

## 1.2. Historia związku astmy z procesem zapalnym

Na przestrzeni wielu lat badacze próbowali ustalić główny mechanizm patofizjologiczny w astmie. Już w 1882 roku Heinrich Curschmann na kongresie w Wiesbaden zaprezentował swoje obserwacje dotyczące obecności struktur spiralnych w płwocinie chorych na astmę, które zostały nazwane później wężownicami Curshmanna. Niezależnie od Curschmann'a Emil Ungar także na kongresie w Wiesbaden w 1882 r. doniósł o odkryciu spiralnych struktur w płwocinie chorych na astmę [19]. Ponad dwadzieścia lat później Anne Ellis w trakcie sekcji osób zmarłych z powodu stanu astmatycznego zaobserwowała uszkodzenia ściany oskrzeli obejmujące błonę śluzową i naczynia krwionośne [20,21]. Kolejnym przełomowym doniesieniem z zakresu patofizjologii astmy była praca Felixa Marchanda. Opisał on w roku 1916 obraz histopatologiczny dróg oddechowych u osób zmarłych z powodu astmy,

stwierdzając istotną obecność eozynofiliów w drogach oddechowych i w nabłonku oskrzeli i nazwał on astmę „przewlekłym eozynofilowym zapaleniem” [22]. Wcześniejsze badania dotyczące zapalenia eozynofilowego w astmie potwierdzili także Houston, De Nevasquez i Trounce [20].

Badania prowadzone w latach 50-tych i 60-tych ubiegłego wieku także wskazywały na pewne cechy nabłonka dróg oddechowych w astmie, które można było przypisać procesom zapalnym [23]. Do drugiej połowy lat 70-tych XX-stego wieku astma była opisywana jako choroba charakteryzująca się zmiennym występowaniem skurczu oskrzeli (bronchospazmu) o różnym stopniu nasilenia, ustępującym samoistnie lub pod wpływem leczenia. Taką definicję astmy przedstawiał raport ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO - World Health Organization) z 1961 roku [24]. Eksperci Asthma Thoracic Society (ATS) do definicji sformułowanej przez WHO dodali jeszcze zwiększoną nadreaktywność tchawicy i oskrzeli na różne bodźce [25]. Astma została scharakteryzowana przez panel amerykańskich naukowców National Institutes of Health (NIH) jako choroba charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem [26]. Od tego czasu koncepcja zapalnego tła astmy podnoszona była przez wielu ekspertów, także polskich, czego przykładem jest monografia z 1995 roku pod redakcją prof. Wacława Droszcza [27].

### 1.3. Otyłość i nadwaga

Otyłość została uznana za schorzenie w 2013 r. i aktualnie figuruje na liście Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (kod E66 w klasyfikacji ICD-10) [28,29]. Zgodnie z ekspertami WHO otyłość jest to nieprawidłowe i/lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu mogące niekorzystnie wpływać na zdrowie [30].

U ludzi, jak i u wszystkich ssaków, występują dwa rodzaje tkanki tłuszczowej: biała tkanka tłuszczowa (WAT – white adipose tissue) i brązowa tkanka tłuszczowa (BAT – brown adipose tissue), które mają różne funkcje, odmienny skład komórkowy i lokalizację. BAT jest odpowiedzialna za termogenezę. Natomiast WAT jest głównym składnikiem tkanki tłuszczowej organizmu, odpowiada ona za magazynowanie energii, uwalnia wiele hormonów i cytokin regulujących metabolizm i insulinooporność. Duże magazyny WAT znajdują się w jamie brzusznej wokół sieci, jelit i obszarów okołonerkowych jako trzewna tkanka tłuszczowa (VAT – visceral adipose tissue) oraz podskórną w okolicy pośladków, ud i brzucha. Nagromadzenie WAT w różnych okolicach ciała determinuje rozwój otyłości [31,32].

W zależności od lokalizacji nadmiaru WAT rozróżnia się otyłość brzuszna (centralną) i pośladkowo-udową (gynoidalną) [33]. Otyłość centralna występuje częściej u mężczyzn, cechuje się zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej na przedniej ścianie klatki piersiowej, przedniej ścianie brzucha i narządach wewnętrznych. Otyłość obwodowa częściej występuje u kobiet, tkanka tłuszczowa jest zlokalizowana obwodowo w tkance podskórnej [34].

Otyłość osiągnęła rozmiary epidemii na całym świecie, co najmniej 2,8 miliona osób umiera każdego roku z powodu nadwagi lub otyłości [35]. Epidemia otyłości dotyczy nie tylko krajów wysoko rozwiniętych, ale także krajów o niskim i średnim stopniu rozwoju, zwłaszcza rejonów miejskich. Większość światowej populacji żyje w krajach, w których nadwaga i otyłość zabija więcej ludzi niż niedowaga. Rozpowszechnienie otyłości w skali światowej podwoiło się w latach 1980 - 2008, a potroiło się od 1975 do 2016 roku. W 2016 roku ponad 1,9 miliardów tj. 39% dorosłych miało nadwagę, wśród nich 650 milionów tj. 13%, było otyłych. Zgodnie z szacunkami WHO dla krajów europejskich w 2008 roku ponad 50% mężczyzn i kobiet miało nadwagę, a około 23% kobiet i 20% mężczyzn miało otyłość [35].

Częstość występowania nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży w wieku 5-19 lat dramatycznie wzrosła. Wzrost masy ciała zauważalny był zarówno wśród chłopców, jak i dziewcząt. W 2016 roku ponad 340 milionów dzieci i nastolatków w wieku od 5 do 19 lat, czyli ponad 18%, miało nadwagę lub otyłość, w porównaniu z zaledwie 4% dzieci z nadwagą i otyłością w 1975 r. W 1975 roku otyłość dotyczyła nieco poniżej 1% dzieci i młodzieży w wieku 5-19 lat, w 2016 roku 6% dziewcząt i 8% chłopców było otyłych. [30].

Prognozy wskazują na eskalację częstości występowania otyłości w skali globalnej. Dowodem tego jest raport The World Obesity Atlas 2023 publikowany przez World Obesity Federation, który przewiduje, że większość światowej populacji (51%, czyli ponad 4 miliardy ludzi) będzie miało nadwagę lub otyłość do 2035 r. Jeśli utrzymają się obecne trendy stylu życia, to oznacza, że 1 na 4 osoby (prawie 2 miliardy ludzi) będzie miała otyłość. Badania przewidują, że ponad połowa światowej populacji będzie miała nadwagę lub otyłość w ciągu najbliższych dwunastu lat, jeśli nie poprawi się profilaktyka i leczenie tego schorzenia [36].

Najprostszym i najpowszechniej stosowanym miernikiem otyłości jest wskaźnik BMI (Body Mass Index), który został wprowadzony w XIX wieku przez belgijskiego uczonego Adolphe Quetelet'a. Jego pionierskie, przekrojowe badania dotyczące wzrostu człowieka doprowadziły do wniosku, że oprócz skoków wzrostu przy urodzeniu i w okresie dojrzewania, „waga wzrasta proporcjonalnie do kwadratu wzrostu”, co opisuje tzw. wskaźnik Queteleta, który Ancel Keys w 1972r. nazwała wskaźnikiem masy ciała (BMI) [37].

Wskaźnik BMI jest zalecanym przez WHO miernikiem otyłości. Obliczenie BMI opiera się na ilorazie ciężaru ciała i kwadratu wzrostu ( $\text{kg/m}^2$ ). Na prawidłową masę ciała wskazuje BMI 18,5 - 24,9  $\text{kg/m}^2$ , przy BMI 25 - 29,9  $\text{kg/m}^2$  – rozpoznaje się nadwagę, a przy BMI 30-39,9  $\text{kg/m}^2$  – rozpoznaje się otyłość, natomiast gdy BMI jest równe lub przekracza 40  $\text{kg/m}^2$  – rozpoznaje się otyłość olbrzymią. Największym ograniczeniem wskaźnika BMI jest to, że nie wskazuje on na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie ani nie różnicuje beztłuszczowej i tłuszczowej masy ciała. Procent tkanki tłuszczowej (% BF, % body fat) dla danego BMI zmienia się wraz z wiekiem, a tempo tej zmiany różni się w zależności od płci, pochodzenia etnicznego i różnic indywidualnych [38,39]. Ponadto BMI nie jest dość czułym wskaźnikiem otyłości i nie wskazuje faktycznego rozkładu tkanki tłuszczowej, nie ocenia też ryzyka metabolicznego ani ryzyka zachorowania na choroby związane z otyłością [39].

Jako wskaźnik otyłości BMI jest obciążony kilkoma ograniczeniami, które należy brać pod uwagę w rozpoznaniu nadwagi lub otyłości. Wyniki BMI mogą być błędnie interpretowane w przypadku osób, które mają większy udział masy kostnej lub mięśniowej, ponieważ wskaźnik BMI jest obliczany jedynie na podstawie wzrostu i wagi ciała. Dodatkową wadą BMI jest to, że nie odzwierciedla rozkładu tkanki tłuszczowej w poszczególnych obszarach ciała [40]. Innymi antropometrycznymi metodami pomiaru otyłości, są: obwód talii (WC - waist circumference), współczynnik talia-biodro (WHR – waist-hip ratio), oraz ocena fałdów skórnych jako miara tkanki tłuszczowej podskórnej [41,42].

W poszukiwaniu lepszych metod oceny otyłości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie wielu badaczy już połowie ubiegłego wieku skupiało swoją uwagę na ocenie grubości fałdu tkanki tłuszczowej [43–45]. Pierwsze badanie dotyczące zależności między rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w organizmie a chorobami metabolicznymi opublikował Vague w 1947 roku [43]. Badacz ten usystematyzował różnice w dystrybucji tkanki tłuszczowej między mężczyznami (otyłość typu androidalnego) i kobietami (otyłość typu gynoidalnego) i wykazał zależność zaburzeń metabolicznych od otyłości androidalnej, ale nie gynoidalnej. Wnioski z jego pracy okazały się słuszne i znalazły poparcie w wynikach badań na przestrzeni kolejnych dekad. Zależność między grubością fałdów skórnych mierzonych u młodych kobiet w pięćdziesięciu trzech miejscach, a masą ciała odnotował kilka lat później brytyjski uczoney D.A.W. Edwards [44]. W 1951 roku, Brozek i Keys jako pierwsi opisali zależność między grubością fałdu skórniego a „gęstością” ciała, co było wówczas wskaźnikiem zastępczym dla zawartości tkanki tłuszczowej [45].

Kryteria rozpoznania otyłości na podstawie obwodu talii zależą od czynników geograficznych i etnicznych. W populacji europejskiej otyłość rozpoznaje się, gdy obwód talii

wynosi  $>80$  cm u kobiet i  $>94$  cm u mężczyzn. Pomiaru obwodu talii (WC) dokonuje się nierozciągliwą taśmą, z dokładnością do 0,1 cm, w połowie odległości między dolnymi łukami żeber a górnymi krawędziami talerzy kości biodrowych, w pozycji stojącej podczas wydechu. Na podstawie współczynnika WHR, można określić dystrybucję tkanki tłuszczowej. Współczynnik WHR jest używany jako zastępcza miara rozkładu tkanki tłuszczowej w dolnej i górnej części ciała oraz miara magazynowania tkanki tłuszczowej. Otyłość brzuszna u kobiet występuje przy  $\text{WHR} \geq 0,85$ , a u mężczyzn  $\geq 1,0$ . WHR nie jest pomocny w praktycznym zarządzaniu ryzykiem, ponieważ talia i biodra mogą się zmniejszyć wraz ze zmniejszeniem masy ciała, a więc stosunek czasami zmienia się bardzo nieznacznie [46–48].

W ocenie otyłości brzusznej bierze się także pod uwagę stosunek talii do wzrostu (WHtR - waist to height ratio). Wartości  $\geq 0,5$  wskazują na zwiększone ryzyko chorób układu krążenia oraz cukrzycy. Wskaźnik WHtR, podobnie jak obwód talii, silnie koreluje z zawartością brzusznej tkanki tłuszczowej, mierzonej za pomocą metod obrazowych. WHtR i WC są niezależnymi i silniejszymi od BMI predyktorami cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych [46]. Ze względu na konieczność dokładniejszej oceny otyłości, poza pomiarami antropometrycznymi (masa ciała, wzrost, obwód talii, obwód bioder, obwód ramienia, grubość fałdów skórno-tłuszczowych) i pochodnymi wskaźnikami (BMI, WHR, WHtR) opracowano metody określania składu ciała oparte na różnych zasadach fizycznych. Jednym z przykładów jest dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (DEXA - Dual Energy X-ray Absorptiometry), która została pierwotnie skonstruowana do analizy gęstości kości, ale może być również stosowana w celu badania składu ciała. Analiza składu ciała DEXA ocenia całkowitą wagę tłuszczu, tkanki beztłuszczowej i zawartości minerałów kostnych [49]. DEXA jest metodą szybką, jej zaletą jest niska ekspozycja na promieniowanie rentgenowskie i wymaga niewielkich umiejętności technicznych i przygotowania przez obsługujący personel. Obrazy można podzielić na składniki kości i tkanek miękkich przy użyciu dwóch różnych poziomów energii. DEXA jest złotym standardem w pomiarach gęstości mineralnej kości, ale jest również używana do szacowania masy całkowitej i regionalnej tkanki tłuszczowej oraz masy tkanki beztłuszczowej (LTM - lean tissue mass) [50]. Innymi metodami oceny składu ciała są: metody ważenia podwodnego i pletyzmografii wypierania powietrza (ADP - air displacement plethysmography), które są uważane za niekwestionowane metody referencyjne pomiaru masy tłuszczowej i beztłuszczowej ciała opierające się na ocenie gęstości ciała [51]. Metodą szacunkowej oceny składu ciała stosowaną dość powszechnie jest analiza impedancji bioelektrycznej (BIA - bioelectrical impedance analysis), która opiera się na założeniu, że gdy prąd elektryczny przepływa przez określony obszar ciała, spadek napięcia między dwiema

elektrodami jest proporcjonalny do objętości płynu w tym obszarze ciała [51]. Metoda BIA jest nieinwazyjna, nieszkodliwa dla organizmu i łatwo dostępna z uwagi na niewielkich rozmiarów aparaturę do pomiarów, którą można łatwo przetransportować. Przy jej użyciu można oznaczyć beztłuszczową masę ciała (FFM – fat free mass), masę tłuszczową (FM – fat mass), całkowitą wodę w organizmie (TBW – total body water), wodę zewnątrzkomórkową (EW – extracellular water), wodę wewnątrzkomórkową (IW – intracellular water) oraz masę komórek ciała (BCM – body cell mass) [52]. Wskaźnik otyłości ciała (BAI - body adiposity index) jest stosunkowo nowym wskaźnikiem oceny otyłości, który można obliczyć jedynie na podstawie obwodu bioder i wzrostu, wg wzoru 1.1:

$$(1.1) \text{BAI} = \text{obwód bioder (cm)} / \text{wzrost (m)}^{1.5} - 18$$

BAI wskazuje na szacunkowy procent (%) otyłości u dorosłych kobiet i mężczyzn. Parametr ten został wprowadzony w 2011 r. na podstawie badania „BetaGene” przeprowadzonego u 1733 uczestników pochodzenia meksykańskiego [53]. Stwierdzono, że obwód bioder i wzrost są silnie skorelowane z procentem tkanki tłuszczowej [53]. Kolejnym parametrem wykorzystywanym do oceny otyłości jest wskaźnik produktu akumulacji lipidów (LAP - lipid accumulation product), który został opracowany dla United States National Health and Nutrition Examination Survey, jako marker otyłości brzusznej, centralnej. Wyliczany jest za pomocą wzorów 1.2 i 1.3 [54]:

$$(1.2) \text{LAP dla mężczyzn} = (\text{obwód talii [cm]} - 65) \times (\text{trójglicerydy [mmol/L]})$$

$$(1.3) \text{LAP dla kobiet} = (\text{obwód talii [cm]} - 58) \times (\text{trójglicerydy [mmol/L]})$$

LAP może być markerem insulinooporności, zespołu metabolicznego, cukrzycy t.2 oraz chorób sercowo-naczyniowych [55,56]. Inną metodą oceny składu ciała jest tomografia komputerowa (TK). Pomiar składu ciała za pomocą TK jest zwykle wykonywany za pomocą dwuwymiarowej analizy określonych przekrojów osiowych ciała. Odbywa się to w celu zminimalizowania dawki promieniowania rentgenowskiego, a także ze względu na trudności w ręcznej segmentacji różnych kompartmentów na obrazach. Istotną wadą tej metody diagnostycznej jest narażenie na promieniowanie jonizujące. Pomiar zawartości tłuszczu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) nie wykorzystuje promieniowania jonizującego, co jest dużą zaletą tej techniki. Wadą jest natomiast ograniczona dostępność wydajnych narzędzi do analizy trójwymiarowej segmentacji obrazu składu ciała [39,50].

Metody pozwalające na dokładną analizę składu ciała, a zatem dostarczające informacji o stanie odżywienia organizmu stają się istotnym elementem diagnostyki, zwłaszcza w dobie rosnącej częstości występowania chorób cywilizacyjnych [57].

#### 1.4. Fenotyp astmy związanej z otyłością

Astma i otyłość są epidemiami współczesnego świata, a wspólnym mianownikiem łączącym te choroby jest występowanie stanu zapalnego. Współistnienie astmy i otyłości u tych samych osób powoduje powstanie interakcji, które w konsekwencji zmieniają przebieg kliniczny astmy i prowadzą do wyodrębnienia jej szczególnego fenotypu, astmy związanej z otyłością. Wpływ zaburzonej regulacji metabolicznej na przebieg astmy, ale też innych chorób alergicznych został uwzględniony w opublikowanym niedawno stanowisku ekspertów Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology) dotyczącym podziału reakcji alergicznych [58]. Wyodrębnili oni VI typ nadwrażliwości alergicznej, tzw. metabolicznej, która spowodowana jest zaburzeniem metabolizmu, w tym obecnością krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmienionym mikrobiomem, czy obecnością specyficznych metabolitów tkanek i dotyczy m. in. astmy związanej z otyłością. Ten fenotyp astmy wyróżnia się szeregiem szczególnych cech. Jedną z nich jest zwiększone ryzyko zaostrzeń astmy [59,60]. W retrospektywnym badaniu Fitzpatricka i wsp. [60] przeprowadzonym u 246 osób dorosłych, stwierdzono, że otyłość może stanowić zarówno czynnik ryzyka wystąpienia jak i zaostrzenia astmy atopowej [60]. Na podstawie innych badań dowiedziono, że astma u osób otyłych wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwzapalne glikokortykosteroidami [61]. Steroidooporność u otyłych chorych na astmę można częściowo wytłumaczyć nie-eozynofilowym zapaleniem w drogach oddechowych. Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem eozynofiliów i neutrofilów w płwocinie indukowanej a obwodem talii i BMI, a także stężeniem tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) [62,63]. W przeciwieństwie do powyższego inni badacze nie wykazali znamiennej dominacji określonych rodzajów komórek (eozynofile, neutrofile, limfocyty, makrofagi) w płwocinie indukowanej w zależności od występowania otyłości [63–65]. Wiadomo, że FeNO jest zapalnym markerem astmy alergicznej zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Doniesienia dotyczące wpływu BMI na FeNO są sprzeczne. Badanie De Winter–de Groot i wsp. wykazało, że w grupie osób bez towarzyszącej astmy, występuje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami FeNO a BMI [66]. Inne badania wskazują natomiast na

negatywną korelację pomiędzy BMI a FeNO u chorych na astmę z nadwagą i otyłością niezależnie od płci, statusu atopowego, funkcji płuc czy stosowanych glikokortykosteroidów [67]. Otyłość może być przyczyną trudności w uzyskaniu kontroli astmy, ponadto pacjenci z astmą i otyłością mają gorszą jakość życia niż astmatycy z prawidłową masą ciała [61,62,68].

Na przestrzeni wielu lat badacze potwierdzili, że otyłość ma znaczący wpływ na mechanikę oddychania. Zmniejszenie sprężystości ściany klatki piersiowej, a w efekcie zredukowanie czynnościowej pojemności zalegającej (FRC - functional residual capacity) w otyłości może powodować nasilenie skracania się mięśni gładkich dróg oddechowych i ich nadmierną aktywacją przez podstawowe napięcie układu przywspółczulnego i inne czynniki kurczące oskrzela. Ponadto oddychanie przy zredukowanej objętości płuc zwiększa nadreaktywność dróg oddechowych. Sugeruje się, że powtarzające się zmiany szerokości światła obwodowych dróg oddechowych mogą prowadzić do uszkodzenia mechanicznego w miejscu przyczepu pęcherzyków do oskrzelików płucnych, co powoduje uszkodzenia funkcji mięśni gładkich w tych strukturach i nasilenia zwężenia dróg oddechowych [69]. Wykazano, że przyrost masy ciała i wzrost BMI są związane ze zmniejszeniem objętości płuc, co znajduje potwierdzenie w wynikach spirometrii u osób otyłych. Badania przekrojowe wykazały, że wzrost BMI wpływa na zmniejszenie FEV1, FVC, czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) i wydechowej objętości rezerwowej (ERV - expiratory reserve volume). W otyłości przy BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> występuje również niewielki spadek objętości zalegającej (RV - reserve volume) i całkowitej pojemności płuc (TLC - total lung capacity). Przy znacznej otyłości (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) FRC zbliża się do RV [34]. Wydaje się więc, że dominującym zaburzeniem spirometrycznym w otyłości jest restrykcja a nie obturacja. W badaniach dotyczących pacjentów z astmą trudną do leczenia, wykazano podwyższoną wartość FEV1 u chorych otyłych w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [63]. Natomiast Dixon i wsp. [70] w swoich badaniach wśród pacjentów z astmą łagodną i umiarkowaną wykazali brak istotnej różnicy wartości wskaźnika FEV1/FVC pomiędzy osobami otyłymi a tymi z prawidłową masą ciała. Christene i wsp. [71] stwierdzili, że u kobiet występuje odwrotna korelacja pomiędzy wskaźnikiem FEV1/FVC a procentową zawartością tłuszczu, natomiast u mężczyzn wykazano, że niska procentowa zawartość tkanki tłuszczowej jest dodatnio skorelowana z obturacją dróg oddechowych. Praca Jones i Nzekwu [72] dotycząca wpływu otyłości na parametry spirometryczne u pacjentów bez astmy i innych chorób układu oddechowego potwierdziła obniżenie parametrów takich jak ERV, VC, TLC, RV, FRC, ERV wraz ze wzrostem BMI, u pacjentów z chorobliwą otyłością. Udowodnili oni w swoim badaniu także brak wpływu BMI



na wskaźnik FEV1/FVC [72]. Podobne obserwacje dotyczące wpływu BMI na parametry spirometryczne opisali również inni badacze [73].

Nagromadzenie tkanki tłuszczowej w przedniej ścianie jamy brzusznej i tkance trzewnej w jamie brzusznej utrudnia ruch przepony, zmniejsza podstawową ekspansję płuc podczas wdechu, a wraz z zamknięciem obwodowych części płuc powoduje zaburzenia wentylacyjno-perfuzyjne i hipoksemię tętniczą. Zmiany te przyczyniają się do wzrostu częstości występowania problemów z oddychaniem, zwłaszcza u osób otyłych, a w szczególności podczas wysiłku fizycznego oraz w pozycji leżącej, np. podczas snu i w okresie okołoperacyjnym podczas znieczulenia [34].

W fenotypie astmy związanej z otyłością należy mieć na uwadze, że otyłość nie tylko sprzyja występowaniu chorób współtowarzyszących astmie takich jak obturacyjny bezdech śródsenny, refluks żołądkowo-przełykowy, przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, infekcje układu oddechowego, problemy psychopatologiczne. Wszystkie te choroby są czynnikami mogącymi wpływać na brak kontroli astmy. W praktyce klinicznej, z uwagi na nakładanie się na siebie objawów związanych z otyłością oraz objawów chorób towarzyszących, należy zawsze dążyć do obiektywnego potwierdzenia zmiennego przepływu powietrza przez drogi oddechowe aby unikać nadrozpoznawalności astmy u otyłych pacjentów. W badaniu prospektywnym przeprowadzonym w grupie 540 pacjentów, w tym 242 otyłych i 254 z prawidłową masą ciała, stwierdzono podobną nadrozpoznawalność astmy w obu tych grupach badanych [74]. Późniejsze badania wykazały podobną częstość zarówno nadrozpoznawalności jak i niedorozpoznawalności astmy u osób z otyłością olbrzymią [75]. Fenotyp astmy u osób otyłych charakteryzuje się wieloma wyróżniającymi go cechami, dlatego był przedmiotem wielu badań przytoczonych powyżej. Przyczyniło się to do lepszego poznania nakładających się na siebie mechanizmów wpływających na nasilenie objawów choroby lub prowadzących do jej zaostrzenia. Szczególnym powiązaniem pomiędzy astmą a otyłością jest współistnienie przewlekłego stanu zapalnego w obu tych schorzeniach, co potwierdzają badania przytoczone w dalszej części tej pracy.

### 1.5. Astma, otyłość i przewlekły stan zapalny dróg oddechowych

Wyniki wielu badań wskazują, że otyłość negatywnie wpływa na przebieg astmy i ma związek przyczynowy z patogenezą astmy o początku w wieku dorosłym. Występujący w otyłości brak równowagi komórek pro i przeciwzapalnych w tkance tłuszczowej sprzyja

stanowi prozapalnemu zarówno ogólnoustrojowemu, jak i w drogach oddechowych. Otyłość wpływa na przebieg wielu najczęstszych chorób płuc, w tym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), astmy, obturacyjnego bezdechu śródsewnego i zespołu hipowentylacji otyłych (OHS – obesity hypoventilation syndrome) [34]. Identyfikacja specyficznych biomarkerów astmy związanych z otyłością byłaby bardzo przydatna w praktyce klinicznej [76]. Tkanka tłuszczowa biała, zwłaszcza VAT, uwalnia ogromną liczbę bioaktywnych mediatorów, które zwiększają masę ciała, wywołują insulinooporność i zaburzenia lipidowe, zwiększają ciśnienie tętnicze, zaburzają równowagę pomiędzy układami krzepnięcia i fibrynolizy, powodują zapalenie metaboliczne prowadzące do dysfunkcji śródbłonna i miażdżycy [77]. Otyłość powoduje zatem obecność tzw. "niskiego stopnia stanu zapalnego", który powstaje wskutek działania produkowanych przez tkankę tłuszczową mediatorów [32]. Związek pomiędzy otyłością i stanem zapalnym po raz pierwszy zauważył Hotamisligil i wsp. [78] w 1993 roku, którzy odkryli, że tkanka tłuszczowa otyłych myszy uwalnia czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Biologicznie aktywne molekuly, licznie produkowane przez białą tkankę tłuszczową (WAT) nazwano adipokinami. Do tych cząsteczek zaliczanych jest obecnie ponad 50 cytokin, chemokin, czynników podobnych do hormonów i innych mediatorów. Cząsteczki te mogą być również uwalniane przez różne inne tkanki i organy, których funkcja nie jest związana z WAT. Adipokiny regulują apetyt i uczucie sytości, mogą osłabiać metabolizm glukozy i zmieniać metabolizm lipidów, regulować ciśnienie tętnicze krwi. Ponadto niektóre adipokiny uczestniczą w rozwoju zapalenia, podczas gdy inne adipokiny działają przeciwzapalnie aktywując przeciwzapalne szlaki metaboliczne i immunologiczne. Adipokiny mogą zwiększać wrażliwość na insulinę regulując metabolizm glukozy lokalnie i systemowo. Sekrecja adipokin jest zmieniona w otyłości w odpowiedzi na stan zapalny. W otyłości zaburzony jest także metabolizm adipokin [79,80].

Proces zapalny w otyłości powodują adipokiny, które są produkowane przez adipocyty, makrofagi oraz inne komórki rezydujące w tkance tłuszczowej. Wytworzenie się stanu zapalnego wynika z tego, że u osobników otyłych dochodzi do braku równowagi pomiędzy prozapalnymi adipokinami, takimi jak: leptyna, rezystyna, wisfatyna, i TNF- $\alpha$  a adipokinami przeciwzapalnymi: adiponektyna, omentyna, secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5), waspina, zinc- $\alpha$  2-glycoprotein (ZAG) i interleukina 10 (IL-10) [77,81]. W procesie zapalnym indukowanym otyłością zaangażowane są receptory wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, między innymi Toll-like receptor 4 (TLR-4) i Toll-like receptor 2 (TLR-2), których ekspresję obserwuje się w WAT, zwłaszcza w adipocytach, preadipocytach, makrofagach, komórkach

śródbłonka, a ich ekspresja jest zwiększona i indukowana u osobników otyłych. Receptory te są aktywowane przez wolne kwasy tłuszczowe (FFA, free fatty acids) i inne molekuly produkowane w środowisku hipoksemicznym, jakie występuje w otyłości. Aktywacja TLR-4 indukuje produkcję prozapalnych adipokin [32,82,83]. Częsteczki adipokin przeciwzapalnych uwalniane są poprzez aktywację różnych czynników transkrypcyjnych indukowanych przez receptor PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor) and LXR receptor (liver X receptor) [82,84].

## 1.6. Omentyna

### 1.6.1. Badania omentyny *in vitro*

W 2005 roku została odkryta nowa sekwencja cDNA, którą nazwano później „omentyna” (numer dostępu Genbank: AY549722), z ekspresją dla adipocytów w ludzkiej trzewnej tkance tłuszczowej. Wykazano, że w adipocytach omentyna zwiększa pobór glukozy za pośrednictwem insuliny i aktywuje kinazę białkową serynowo-treoninową (Akt/PKB). Wykazano wysoką ekspresję mRNA omentyny w tkankach ludzkiego łożyska i jajnika. Ekspresję mRNA omentyny stwierdzono także w tkance tłuszczowej trzewnej osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (CU – łac. colitis ulcerosa), zapaleniem uchyłków i rakiem okrężnicy. Ekspresja mRNA omentyny w trzewnej tkance tłuszczowej pacjentów z chorobą Crohna była zróżnicowana, wykazano, że może być wysoka lub wcale nie występować [85].

Analiza sekwencji białek wykazała, że omentyna jest peptydem o masie 34 kDa złożonym z 313 aminokwasów zawierającym wydzielniczą sekwencję sygnałową oraz domenę związaną z fibrynogenem. Wykazano, że mRNA omentyny ulegało ekspresji głównie w trzewnej tkance tłuszczowej, było natomiast ledwo wykrywalne w tkance tłuszczowej podskórnej u ludzi i małp z gatunku Rexus. Po raz pierwszy gen omentyny wyizolowano w jelitowych komórkach Panetha u myszy. Komiya i wsp. [86] nazwali nowo odkryty gen intelektyną z uwagi na to, że stwierdzona sekwencja aminokwasów była podobna do wcześniej sklonowanego genu lektyny z oocytów żaby płatany szponiastej (*Xenopus laevis*) [86]. U ludzi natomiast Schäffler i wsp. [85] opisali organizację genomu, sekwencję promotora, ekspresję adipocytową nowego genu w VAT pacjentów poddanych operacjom brzuszynym.

Białko omentyna funkcjonowało w piśmiennictwie pod nazwami: intelektyny, lektyny śródbłonkowej HL-1, jelitowego receptora laktoferyny. Wykazano, że adipokiny te są

identyczne z omentyną [87]. Yamawaki i wsp. jako pierwsi wykazali, że omentyna ma działanie przeciwzapalne, zapobiegając indukowanej przez TNF- $\alpha$  ekspresji COX-2 w komórkach śródbłonna naczyniowego [88]. Inni badacze oceniali wpływ omentyny na stan zapalny w komórkach mięśni gładkich i po raz pierwszy stwierdzili, że omentyna odgrywa rolę przeciwzapalną, zapobiegając ekspresji VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) indukowanej TNF- $\alpha$  w komórkach mięśni gładkich [89]. Stwierdzono, że omentyna aktywuje kinazę białkową (AMPK - 5'-AMP-activated protein kinase) i śródbłonkową syntazę tlenu azotu (eNOS - endothelial nitric oxide synthase), blokuje szlaki Akt (serynowo-treoninowej kinazy białkowej - *Akt*), hamuje szlaki sygnalizacyjne CRP (c-reactive protein), TNF $\alpha$  i NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B), zmniejsza ilość cząsteczek adhezyjnych, a tym samym działa przeciwzapalnie na komórki mięśni gładkich i śródbłonek [90]. W badaniach na ludzkich nabłonkach dróg oddechowych stwierdzono ponadto, że ludzka omentyna była zaangażowana w indukowaną przez alergen produkcję interleukiny-25 (IL-25), interleukiny (IL-33) i limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP - thymic stromal lymphopoietin) w astmie i atopowym zapaleniu skóry [91]. Wykazano w badaniach *in vitro*, że traktowanie interleukiną 13 (IL-13) hodowanych pierwotnych ludzkich komórek nabłonka oskrzeli doprowadziło do dużego wzrostu transkrypcji omentyny w tych komórkach [92,93]. W badaniach *in vitro* dowiedziono także, że omentyna zwiększa transdukcję sygnału insuliny i nasila transport glukozy w ludzkich adipocytach, więc zwiększa wrażliwość na insulinę. Omentyna jest jedną z pierwszych molekuł, dla których wykazano tak znaczną różnicę w ekspresji swoich genów pomiędzy dwoma głównymi składami tłuszczu, tłuszczem trzewnym i podskórnym. Jako czynnik wydzielniczy omentyna jest hormonem, który może regulować metabolizm ogólnoustrojowy, w tym działanie insuliny w adipocytach. Ponadto omentyna jako czynnik autokryny i parakryny wpływa lokalnie na funkcję VAT [87]. W jednym z badań *in vitro* wykazano, że omentyna wywoływała efekt przeciwnowotworowy hamując proliferację i promując apoptozę komórek raka wątrobowokomórkowego HepG2 i HuH-7 poprzez aktywację szlaku sygnałowego JNK-p53 (the Jun N-terminal kinase -p53 signaling pathway) [94].

Uszkodzenie komórek śródbłonna stymulowane stresem oksydacyjnym odgrywa istotną rolę w rozwoju miażdżycy, dlatego inną korzystną funkcją biologiczną omentyny jest działanie ochronne przed cytotoksycznością i apoptozą indukowaną przez H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC, human umbilical vein endothelial cells). Omentyna hamuje wewnątrzkomórkowe tworzenie reaktywnych form tlenu (ROS, reactive oxygen species) i wzmacnia system obrony antyoksydacyjnej w ludzkich komórkach śródbłonna żyły

pępowinowej, narażonych na urazy wywołane stresem oksydacyjnym. Wyniki niniejszego badania mogą mieć wpływ na podstawy farmakologiczne i kliniczne zastosowanie omentyny w leczeniu miażdżycy [95].

### 1.6.2. Badania omentyny *in vivo* na zwierzętach

Omentyna była przedmiotem licznych badań prowadzonych na zwierzętach, które w dużej mierze potwierdziły pewne funkcje tego białka stwierdzone w badaniach *in vitro*. Ekspresję genu omentyny badano u rebusów, u których w trzewnej tkance tłuszczowej była znacznie obfitsza niż w tkance tłuszczowej podskórnej. U myszy ekspresja mRNA omentyny nie była wykrywalna w tkance tłuszczowej podskórnej, najądrza, przestrzeni zaotrzewnowej ani krezki. Bardzo małe ilości mRNA omentyny były obecne w tłuszczu okołonerkowym. Natomiast mRNA omentyny ulegało silnej ekspresji w jelicie u myszy. Ekspresja omentyny była słabsza w tkance tłuszczowej myszy niż u ludzi, co może wskazywać, że u ludzi odgrywa ona większą rolę w biologii tkanki tłuszczowej niż u tych gryzoni [87]. Wykazano, że omentyna może osłabiać powstawanie zmian miażdżycowych u myszy z niedoborem apolipoproteiny E poprzez zmniejszenie odpowiedzi zapalnej makrofagów [96]. Badacze Hideyuki i wsp. wykazali, że omentyna rozszerza naczynia krwionośne izolowane od szczurów, w czym pośredniczy tlenek azotu (NO) pochodzący ze śródbłonna [97]. W badaniu *in vivo* leczenie IL-13, doprowadziło do zwiększenia ekspresji omentyny w mysich drogach oddechowych [92,93]. W dalszych pracach stwierdzono, że omentyna hamuje migrację komórek mięśni gładkich tętnicy krezkowej szczura indukowaną przez PDGF-BB (platelet-derived growth factor) co odpowiada częściowo za przerost neointymy tętnicy szyjnej [98].

W wielu pracach naukowych udowodniano jest wpływ omentyny na liczne mechanizmy komórkowe, a przez to jej działanie przeciwzapalne. Szczególne znaczenie mają odkrycia Watanabe i wsp. [99], którzy stwierdzili, że ubytek omentyny u myszy indukował miejscowy i ogólnoustrojowy wzrost produkcji prozapalnych cytokin, a nadekspresja omentyny skutecznie hamowała indukowaną przez krzemian magnezu regulację w górę interleukiny-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), interleukiny-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukiny-6 (IL-6) i TNF- $\alpha$  w tkance kostnej i we krwi myszy. Wykazano ponadto, że nadekspresja omentyny mogłaby znacząco zmniejszyć wywołany krzemianem magnezu wzrost prozapalnych makrofagów (fenotyp M1) i zwiększyć ilość przeciwzapalnych makrofagów (fenotyp M2) [99]. Makrofagi spolaryzowane można podzielić na dwie główne grupy: makrofagi aktywowane klasycznie (M1), które kierują odpowiedzią prozapalną oraz makrofagi aktywowane alternatywnie (M2), które napędzają regulację

immunologiczną i przebudowę tkanek. Makrofagi M2 mogą być dalej podzielone na M2a, M2b, M2c i M2d w zależności od zastosowanych bodźców i wynikających z nich zmian transkrypcyjnych. Podtyp makrofagów M2, przyciąga coraz większą uwagę ze względu na jego silne działanie immunoregulacyjne i przeciwzapalne [100]. Prowadzone na przestrzeni lat badania wykazują, że omentyna jest zdolna do promowania przeciwzapalnego fenotypu makrofagów M2 podczas różnicowania monocytów w makrofagi [101]. Badania te sugerują też, że omentyna może w znacznym stopniu przesunąć fenotyp makrofagów do M2 zamiast M1, zmniejszając w ten sposób produkcję czynników prozapalnych i może też sprzyjać utrzymaniu prawidłowej masy kostnej. Wykazano, że myszy pozbawione omentyny miały znacznie wyższy poziom IL-10, cytokiny przeciwzapalnej, zdolnej do hamowania resorpcji kości. Może to być reakcją kompensacyjną mającą na celu zahamowanie nadmiernego stanu zapalnego spowodowanego niedoborem omentyny-1 [102].

### 1.6.3. Badania omentyny u ludzi

Szczególnie ważnym osiągnięciem naukowym było wykazanie obecności dwóch homologów omentyny: omentyny-1 i omentyny-2 oraz to, że omentyna-1 jest główną izoformą krążącą w ludzkim osoczu. Wykazano, że omentyna-2 ma 83% podobieństwo aminokwasów do omentyny-1 [99]. Warto podkreślić fakt, że dwa geny omentyny-1 i omentyny-2 zlokalizowane są w regionie chromosomalnym 1q22–q23, który powiązано z występowaniem cukrzycy t.2. Ponadto, do tej pory nie został zidentyfikowany receptor dla omentyny, a biologiczna rola omentyny także nie została jeszcze dobrze poznana. Ostatnie badania pokazały, że omentyna ma właściwości niezbędne do funkcjonowania w kompleksie nadzoru układu immunologicznego. Stężenie omentyny w osoczu jest zmniejszone u otyłych pacjentów co pozostaje w związku ze zmniejszoną ekspresją omentyny-1 i omentyny-2 w VAT. Stwierdzono, że ekspresja omentyny była wyższa w VAT niż w podskórnej tkance tłuszczowej ludzi. W badaniach wykazano także ujemną korelację pomiędzy ekspresją omentyny w VAT a BMI oraz insulinoopornością [103,104].

#### 1.6.3.1. Omentyna w astmie

Dowody na udział omentyny w astmie nie są zbyt liczne, dotyczą przede wszystkim badań genetycznych i oceny ekspresji omentyny w śluzie dróg oddechowych, a także jej stężenia

w surowicy krwi. Dane wskazują, że omentyna jest głównym białkiem w patologicznym śluzie w drogach oddechowych u pacjentów z ciężką astmą (fatal asthma and acute severe asthma), zwłaszcza przy towarzyszącym eozynofilowym zapaleniu dróg oddechowych [92]. Zapalenie oskrzeli powoduje hiperplazję komórek kubkowych i wzmacnia produkcję śluzu, stąd obserwowane jest większe stężenie omentyny w płwocinie pacjentów z ciężką astmą [93,101]. Badania dowiodły także, że stężenia omentyny-1 w płwocinie pacjentów z zaostrzeniem astmy były istotnie wyższe niż u pacjentów z astmą stabilną i u zdrowych osób. Zauważono, że wyższe stężenia omentyny-1 w śluzie oskrzelowym występowało wraz ze zwiększonym stężeniem eozynofili w płwocinie (>2%), w astmie Th 2-zależnej [105]. Kolejnym dowodem na udział omentyny w patogenezie astmy jest zwiększone ryzyko rozwoju astmy związane z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu w genie omentyny [106]. Inne badanie oceniające stężenia omentyny w surowicy pacjentów z astmą i osób zdrowych wykazało, że stężenie omentyny -1 u chorych na umiarkowaną i ciężką astmę było niższe niż w grupie kontrolnej zdrowych osób. Ponadto stężenie omentyny w osoczu było odwrotnie zależne od procentowej zawartości komórek Th 17 i Th 9 wytwarzanych po aktywacji przez limfocyty T krwi obwodowej [107]. Limfocyty Th 17 i Th 9 biorą udział w powstawaniu stanu zapalnego, a ilość limfocytów Th 17 rośnie wraz z narastaniem ciężkości choroby w astmie alergicznej [107].

Przedstawione badania wskazują na zróżnicowane stężenia omentyny w śluzie dróg oddechowych i w surowicy krwi w zależności od występującego stanu zapalnego w organizmie. Omentyna wywiera działanie lokalne i systemowe uczestnicząc w różnych szlakach zapalenia alergicznego. Przypuszcza się, że omentyna ma udział także w nadreaktywności oskrzeli i nadprodukcji śluzu w astmie [93,108].

### 1.6.3.2. Omentyna w innych chorobach

Omentyna jest stosunkowo nowo poznaną adipokina, dlatego wielu badaczy próbowało poznać jej działanie, a także ocenić stężenie i ekspresję w tkankach w różnych stanach chorobowych. Z uwagi na doniesienia dotyczące omentyny zwracające uwagę na jej udział w procesach komórkowych, białko to stało się przedmiotem licznych badań dotyczących schorzeń zapalnych [109–114]. Jednym z nich jest POChP, którą cechuje przewlekłe zapalenie w drogach oddechowych, a jej głównym czynnikiem ryzyka jest dym tytoniowy [109]. Sugeruje się, że palenie papierosów powoduje obniżenie ekspresji omentyny-1, która odgrywa rolę ochronną we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej oraz obronności śluzówkowej [109].

Częstość zapaleń dróg oddechowych, początkowo ostrych, a następnie przewlekłych wzrasta przy biernej i czynnej ekspozycji na dym tytoniowy. Mechanizm tej zwiększonej podatności na rozwój stanu zapalnego w drogach oddechowych jest wieloczynnikowy i obejmuje zmiany związane z budową strukturalną jak i funkcjonowaniem układu odpornościowego. Carolan i wsp. zaobserwowali, że ekspresja omentyny w nabłonku oskrzeli jest znacznie obniżona u zdrowych palaczy, palaczy z izolowaną rozedmą płuc i prawidłową spirometrią oraz palaczy z rozpoznaną POChP w porównaniu z osobami niepalącymi [115].

Dowody na ochronny udział omentyny w schorzeniach układu oddechowego przedstawiają także inni badacze. Wykazano, że omentyna ma działanie protekcyjne przed rozwojem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS - acute respiratory distress syndrome), indukowanego bakteryjnym lipopolisacharydem (LPS - lipopolysaccharide). Omentyna powoduje ograniczenie odpowiedzi zapalnej i wzmacnianie bariery śródbłonka płucnego [110], a jej niższe stężenie surowicze w chorobach układu oddechowego, jak np. ARDS, POChP, idiopatyczne włóknienie płuc, mukowiscydoza, może przesądzać o wystąpieniu lub gorszym przebiegu tych schorzeń [116]. Qi i wsp. stwierdzili, że stężenie omentyny w surowicy było niższe u chorych z ARDS niż u zdrowych osób oraz korelowało ujemnie ze stężeniami białych krwinek i prokalcytoniny we krwi. Ponadto wykazano, że stężenie omentyny w surowicy w przebiegu ARDS niezakończonego zgonem było wyższe niż u osób, które zmarły z powodu ARDS [110]. Polscy badacze Ochman i wsp. z ośrodka w Zabrze oceniali stężenie omentyny-1 w surowicy u pacjentów ze schyłkową chorobą płuc (ESLD - end-stage lung diseases) kwalifikowanych do przeszczepu płuc, w przebiegu mukowiscydozy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, idiopatycznego włóknienia płuc lub przetoki tętniczo-żylniej. Stwierdzili oni, że stężenie omentyny w surowicy spadało raptownie w ciągu 72 godzin po przeszczepie płuc, ale pozostawało bez zmian w dalszej obserwacji, przy czym nie było żadnej korelacji między poziomem omentyny a parametrami czynności płuc [116].

Wielu badaczy próbowało ocenić wpływ omentyny na śródbłonek naczyń. Wyniki badań wykazały, że u pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy stężenie krążącej omentyny było istotnie związane z zależnym od śródbłonka rozszerzeniem naczyń. Wskazuje to, że omentyna może być użytecznym markerem czynności śródbłonka [117]. Wiadomo, że procesy zapalne, utlenianie i dysfunkcja śródbłonka przyczyniają się do wystąpienia i rozwoju zespołu obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) [118,119]. Omentyna zwiększa śródbłonkową ekspresję tlenku azotu (NO), łagodzi stan zapalny i stres oksydacyjny w ludzkich komórkach śródbłonka [88,95]. Badanie Qiuyan Wang i wsp. wykazało, że stężenie omentyny-1



w surowicy znacząco obniżyło się u pacjentów z OBS, w porównaniu ze zdrowymi osobami. Ponadto pacjenci z ciężkim OBS mieli znacząco niższe poziomy omentyny-1 w surowicy w porównaniu z pacjentami z łagodnym i umiarkowanym OBS [111].

Doniesienia naukowe wskazują dość jednoznacznie, że na stężenia omentyny w surowicy wpływają zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz stosowana dieta, jednak dokładna rola omentyny w tych stanach nie została jeszcze zbadana [99]. Wiadomo, że omentyna jest wytwarzana w VAT, w której osiąga stężenie znacznie wyższe niż w tkance tłuszczowej podskórnej i krążeniu obwodowym. Omentyna jest białkiem wydzielniczym, a jej stężenie można oznaczyć m.in. we krwi u ludzi [86]. Dowiedziono, że stężenie omentyny-1 w surowicy jest znacznie niższe u pacjentów z cukrzycą t.2, otyłością i zespołem metabolicznym niż u osób bez tych stanów chorobowych. Stężenie omentyny-1 jest ujemnie skorelowane ze spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych, BMI, insulinoopornością, stężeniami w surowicy cholesterolu całkowitego, hemoglobiny glikowanej (HgbA1c), leptyny oraz podwyższonym skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi. Natomiast stężenie omentyny-1 jest dodatnio skorelowane ze stężeniem w surowicy adiponektyny i lipoprotein o dużej gęstości oraz wielkością cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (LDL – low-density lipoprotein). Stężenie omentyny-1 w surowicy zmniejsza się przy występowaniu powikłań cukrzycy t. 2 takich jak retinopatia, nefropatia, neuropatia [99]. Polscy badacze Lis i wsp. [120] wykazali, że stężenie omentyny w surowicy krwi u otyłych pacjentów jest znacząco niższe niż w grupie kontrolnej u osób z prawidłową masą ciała. Stwierdzili oni także ujemną korelację stężenia omentyny w surowicy krwi otyłych osób z obwodem talii, obwodem bioder, procentem tkanki tłuszczowej, stężeniem insuliny w surowicy na czczo, wskaźnikiem HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) i skurczowym ciśnieniem tętniczym. Stwierdzono też dodatnią korelację stężenia omentyny w surowicy krwi ze stężeniem lipoprotein o dużej gęstości (HDL – high density lipoprotein), zarówno u pacjentów otyłych, jak w całej populacji. Wykazano liczne ujemne korelacje stężenia omentyny z masą ciała, BMI, obwodem talii i bioder oraz WHR, procentem tkanki tłuszczowej, skurczowym ciśnieniem tętniczym, stężeniem trójglicerydów w surowicy, stężeniem glukozy w surowicy, stężeniem insuliny w surowicy na czczo oraz wskaźnikiem HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) [120].

Zaobserwowano pewne wahania stężenia omentyny w surowicy krwi w zależności od zastosowanej diety lub leków. Dowiedziono na przykład, że stężenie omentyny-1 w krążeniu wzrasta po utracie masy ciała, zastosowaniu diety bogatej w oliwę z oliwek, po treningu

aerobowym, czy podczas leczenia lekami p/cukrzycowymi zwiększającymi wrażliwość na insulinę takimi jak: metformina, pioglitazon, eksenatyd, i sitagliptyna [99]. W badaniu dotyczącym związku stężenia omentyny w surowicy krwi ze składem ciała i aktywnością fizyczną u starszych kobiet wykazano, że stężenie w surowicy krwi omentyny-1 w grupie z nadwagą i otyłością było znacząco niższe niż w grupie z prawidłową masą ciała. Analiza wyników badania wykazała także ujemną korelację pomiędzy stężeniem w surowicy krwi omentyny-1 a masą ciała, BMI, obwodem pasa, wskaźnikiem WHR, procentową zawartością tłuszczu, całkowitą masą tkanki tłuszczowej, beztłuszczową masą ciała. Nie zaobserwowano natomiast istotnej korelacji pomiędzy stężeniem omentyny-1 w surowicy a siedzącym trybem życia i umiarkowaną do intensywnej aktywnością fizyczną [121].

Liczne doniesienia wskazują na to, że omentyna ma właściwości przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i przeciwdziałające chorobom sercowo-naczyniowym i cukrzycy [112]. Wielu naukowców podjęło się zatem badań nad tą adipokininą w schorzeniach kardiologicznych, a jednym z wniosków przeprowadzonych badań jest to, że obniżone stężenie w surowicy omentyny-1 jest, niezależnie od BMI i stężenia glukozy we krwi, czynnikiem ryzyka chorób sercowo – naczyniowych [122]. Stwierdzono, że stężenie omentyny-1 w osoczu jest niższe u pacjentów z ostrą chorobą wieńcową w porównaniu z pacjentami ze stabilną dławicą piersiową [123]. Wykazano ponadto, że u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych atorwastatyną, stężenia omentyny -1 w surowicy ulega zwiększeniu zarówno u pacjentów z ostrym incydentem wieńcowym jak i u tych ze stabilną dławicą piersiową. Występuje przy tym związek z dawką podawanej atorwastatyny. Większa dawka atorwastatyny powodowała silniejszy wzrost surowiczego stężenia omentyny-1 u pacjentów z chorobą wieńcową, w porównaniu do zdrowych osób [124]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym odznaczali się niższym stężeniem omentyny-1 w surowicy niż ci bez choroby nadciśnieniowej [125]. Wykazano ponadto, że pacjenci z chorobą wieńcową mieli niższą ekspresję omentyny-1 w nasierdziowej tkance (tłuszczowej) otaczającej zwężone segmenty naczyń wieńcowych, w porównaniu z nasierdziową tkanką tłuszczową otaczającą niezwążone naczynia wieńcowe [126].

W wielu badaniach potwierdzano, że surowicze stężenie omentyny jest obniżone w chorobach sercowo-naczyniowych związanych z otyłością, jak: choroba wieńcowa, miażdżycy tętnic szyjnych, niewydolność serca czy kardiomiopatia rozstrzeniowa. Zmniejszone stężenie omentyny w surowicy występuje także w schorzeniach autoimmunologicznych jak: łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Behcet`a,

choroba Crohna, wrzodzące zapalenie jelita grubego, a także innych przewlekłych chorobach zapalnych jak: przewlekłe zapalenie przyzębia, ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki [93]. W badaniach stwierdzono ponadto, że zapalenie nerek u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym związane było z podwyższonym stężeniem omentyny w osoczu. Podwyższony poziom omentyny wykazano też u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, w przeciwieństwie do pacjentów chorych na łuszczycę bez zapalenia stawów lub osób zdrowych [93]. Wykazano ponadto, że stężenie omentyny w surowicy było odwrotnie proporcjonalne do stopnia otyłości i ciężkości choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego [127]. Stężenie omentyny oceniano również w płynie stawowym u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i stwierdzono niezależną i ujemną korelację z radiologicznym nasileniem choroby [128]. W badaniu Senolt i wsp. wykazano, że stężenie omentyny w mazi stawowej różni się w zależności od miejsca lokalnego zapalenia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i chorobą zwyrodnieniową stawów (OA - osteoarthritis). Pacjenci z RZS wykazywali niższy poziom omentyny w płynie maziowym w porównaniu do chorych na OA [113]. Omentyna może być markerem oporności na kolchicynę w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej (FMF - familial mediterranean fever), która jest chorobą autozapalną, charakteryzującą się częstymi napadami i przewlekłym stanem zapalnym. Stężenie omentyny w surowicy, w grupie chorych na FMF i z opornością na kolchicynę, było niższe w porównaniu do chorych na FMF bez oporności na kolchicynę [129]. Omentyna była też przedmiotem badań u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease) oraz z alkoholową marskością wątroby. Wykazano, że ekspresja omentyny-1 w VAT była niższa u otyłych pacjentów z NAFLD niż u zdrowych ochotników z prawidłową masą ciała [130]. Inna grupa badaczy stwierdziła wysokie stężenie omentyny w osoczu u pacjentów z alkoholową marskością wątroby [114].

W poszukiwaniu nowych funkcji poszczególnych adipokin wielu badaczy analizowało stężenie i ekspresję omentyny w przebiegu różnych chorób nowotworowych i zaobserwowało, że omentyna mogłaby pełnić funkcję biomarkera nowotworów. Sugerowano, że omentyna bierze udział w rozwoju raka jelita grubego poprzez mechanizmy inne niż pośredni wpływ otyłości na rozwój tego nowotworu. Dowodem na to są badania, w których zaobserwowano wyższe stężenia omentyny u pacjentów z rakiem jelita grubego niezależnie od stopnia otyłości w porównaniu z osobami zdrowymi [131]. Obserwacje powyższe potwierdziły inne badania, w których wykazano wyższe stężenia omentyny-1, w surowicy chorych na raka jelita grubego i odbytnicy oraz gruczolakoraka trzustki w porównaniu z osobami zdrowymi [131–133].

Omentyna może być pomocna w diagnostyce złośliwego międzybłoniaka opłucnej. W wysięku opłucnowym, w przebiegu tego nowotworu, stężenie omentyny było wyższe niż w wysięku powstałym z innych przyczyn. Ponadto stwierdzono, że oznaczenie stężenia omentyny w wysięku opłucnowym może być pomocne przy odróżnieniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej typu nabłonkowego od innych nowotworów opłucnej [93]. Omentynę można traktować jako potencjalny biomarker prognostyczny i diagnostyczny dla raka piersi. Ekspresja genu omentyny-1 jak również jej stężenie w surowicy może być wykładnikiem stopnia zaawansowania tego nowotworu, co udowadniają badania Tahmasebpour i wsp. [134]. Badacze ci wykazali, że stężenie w surowicy omentyny-1 było znacząco niższe u pacjentów z rakiem piersi niż u osób zdrowych, ponadto ekspresja genu omentyny-1 była znacznie obniżona w tkance raka piersi w porównaniu ze zdrową tkanką gruczołu piersiowego [134]. Omentyna jako biomarker nowotworowy była badana także u pacjentów z rakiem nerki, rakiem prostaty, pierwotnym rakiem wątroby i rakiem żołądka, gdzie stwierdzono istotną zmianę jej stężenia w surowicy lub zmianę jej ekspresji w tkankach w porównaniu z osobami zdrowymi [94,133,135]. Badanie Xu-Dong Shen i wsp. wykazało, że stężenie omentyny-1 w surowicy pacjentów z rakiem nerki było znacząco niższe niż u osób zdrowych [135]. Stwierdzono, że stężenie omentyny w surowicy było podwyższone u chorych na raka prostaty w porównaniu z pacjentami z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [136]. Inni badacze wykazali podwyższone stężenie omentyny-1 w surowicy u chorych na pierwotnego raka wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami [94]. Zheng L. i wsp. stwierdzili, że gen dla omentyny-1 ulegał wzmożonej ekspresji w tkankach raka żołądka w porównaniu z prawidłową błoną śluzową żołądka [137].

## 1.7. Waspina

### 1.7.1. Badania *in vitro* i na zwierzętach

Inną stosunkowo niedawno odkrytą adipokiną jest waspina. Należy ona do białek z grupy serpin (serpina 12), jest inhibitorem proteazy serynowej. Waspina została odkryta przez Kazuyuki i wsp. w roku 2005. Badacze ci wyizolowali cDNA waspiny z VAT szczurów Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF). Szczur OLETF jest zwierzęcym modelem zespołu metabolicznego i charakteryzuje się otyłością brzuszną, insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią [138]. Waspina pochodząca od szczurów i myszy zbudowana jest odpowiednio z 392, i 394 aminokwasów, poza tym wykazuje około 40% homologię z alfa1–

antytrypsyną. Struktura waspiny jest skomplikowana, składa się z trzech  $\beta$ -arkuszy, dziewięciu  $\alpha$ -helis i odsłoniętej elastycznej reaktywnej pętli centralnej (RCL – reactive central loop) [139].

Wyniki badań wskazują, że waspina może działać przeciwzapalnie ponieważ hamuje ekspresję prozapalnych adipokin, w tym rezystyny, leptyny i TNF w mysiej białej tkance tłuszczowej. Phalitakul i wsp. jako pierwsi wykazali, że waspina może hamować aktywację NF-B indukowaną przez TNF i kinazę białkową C (PKC - protein kinase) w komórkach mięśni gładkich–naczyń krwionośnych. W przeprowadzonym przez nich badaniu *in vitro* waspina znacząco zahamowała ekspresję białka wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM - 1) i indukowaną przez TNF fosforylację NF-B i PKC. Ponadto waspina hamowała indukowane przez TNF- $\alpha$  generowanie reaktywnych form tlenu. Wyniki tego badania po raz pierwszy dowiodły, że waspina hamuje indukowaną przez TNF ekspresję ICAM-1 poprzez zapobieganie powstawaniu ROS i późniejszej aktywacji NF-B i PKC. W konsekwencji wykazano, że waspina może odgrywać rolę przeciwzapalną w komórkach mięśni gładkich naczyń [140].

Apoptoza śródbłonna i następująca po niej dysfunkcja śródbłonna jest wczesnym etapem rozwoju miażdżycy [141], a waspina może hamować postęp procesu miażdżycowego. Badanie *in vitro* hodowli komórek śródbłonna przeprowadzone przez Jung i wsp. wskazuje, że waspina chroni komórki śródbłonna naczyniowego przed apoptozą indukowaną przez FFA poprzez regulację w górę szlaku sygnałowego kinazy PI3 / Akt (The phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3-kinase/Akt) signal transduction pathway). To badanie jest pierwszym, które wykazało, że komórki naczyniowe mogą być celem działania waspiny [142].

Wyniki badań sugerują, że waspina może polepszać proliferację komórek macierzystych kości (BMSC - bone marrow stem cells) poprzez promowanie transdukcji szlaku sygnałowego PI3K / Akt. Badania *in vitro* pokazały, że leczenie waspiną może zwiększyć poziom Akt w BMSC i poprawić zdolność do ich proliferacji [143]. Wykazano także, że waspina wywołuje efekt hamowania wywołanej stresem apoptozy makrofagów w siateczce endoplazmatycznej [144].

Waspina jest spokrewniona z rodziną inhibitorów proteazy serynowej (serpin). Jej mRNA było słabo wykrywalne u 6-cio tygodniowych OLETF, natomiast występowało obficie w VAT 30-tygodniowych szczurów, po osiągnięciu szczytowej masy ciała. Wysunięto przypuszczenie, że ekspresja mRNA waspiny u OLETF może być związana z masą VAT, a także, że może być miarą otyłości, wrażliwości na insulinę i metabolizmu glukozy [145,146]. Podawanie waspiny otyłym myszom karmionym wysokotłuszczową karmą o wysokiej zawartości sacharozy,

poprawiło tolerancję glukozy i wrażliwość na insulinę, co przejawiało się znormalizowanym poziomem glukozy w surowicy, zmieniało także ekspresję genów kandydatów oporności na insulinę w WAT. Autorzy badania Kazuyuki i wsp. w 2005 roku stwierdzili, że waspina ma korzystne działanie w zespole metabolicznym i otyłości zwiększając wrażliwość na insulinę, zwłaszcza w WAT u myszy [145,146]. Wykazano też, że ekspresja waspiny zmniejsza się wraz z pogorszeniem przebiegu cukrzycy i utratą masy ciała, podczas gdy stężenie waspiny w surowicy można znormalizować przez leczenie insuliną lub pioglitazonem u OLETF [145,146]. Inne badania na zwierzętach wykazały, że zarówno obwodowe jak i centralne podanie waspiny otyłym myszom spowodowało trwałe zahamowanie apetytu, co skutkowało zmniejszeniem masy ciała i stężenia glukozy w osoczu [147]. Wykazano też, że myszy transgeniczne z nadekspresją waspiny miały lepszą tolerancję glukozy, zmniejszone ogólnoustrojowe stężenia IL-6 i były chronione przed otyłością, gdy karmiono je dietą wysokotłuszczową [148]. U myszy z niedoborem apolipoproteiny E podatnych na miażdżycę (Atherosclerosis-prone apolipoprotein E-deficient (*Apoe*<sup>-/-</sup>) mice) wykazano, że waspina była w stanie zahamować progresję blaszek miażdżycowych [144].

### 1.7.2. Badania waspiny u ludzi

Waspina ludzka składa się z 395 aminokwasów o masie 45,2 kDa. U ludzi opisywano ekspresję waspiny w kilku tkankach, w tym w podskórnej tkance tłuszczowej, skórze, żołądku i mięśniach szkieletowych, trzustce, wątrobie przy czym największą produkcję waspiny stwierdzano w wątrobie [149]. Indukcja ekspresji mRNA waspiny w ludzkiej tkance tłuszczowej może stanowić mechanizm kompensacyjny związany z otyłością, insulinoopornością i cukrzycą t.2. Dowodem na to są badania, które pokazały, że stężenie waspiny w surowicy pacjentów bez cukrzycy i chorych na cukrzycę dodatnio korelowało ze wskaźnikiem BMI, masą ciała i upośledzoną tolerancją glukozy [150]. Ponadto badanie przeprowadzone przez Klötting i wsp. wykazało, że ekspresja mRNA waspiny w tkance tłuszczowej nie jest wykrywalna u osób szczupłych z prawidłową tolerancją glukozy, natomiast może być ona indukowana przez wzrost masy ciała, zmniejszoną wrażliwość na insulinę i zaburzoną tolerancję glukozy, oraz że istotnym determinantem ekspresji waspiny w tkance tłuszczowej podskórnej jest wrażliwość na insulinę i podwyższone stężenie glukozy w osoczu na czczo. Badacze ci stwierdzili również istotną, dodatnią korelację pomiędzy ekspresją mRNA waspiny w VAT a BMI, procentową zawartością tłuszczu w organizmie oraz glikemią po 2

godziennym teście obciążenia glukozą. Nie odnotowano natomiast różnicy w ekspresji waspiny w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej pomiędzy mężczyznami i kobietami [151]. Inne badania wykazały, że ekspresja mRNA waspiny była istotnie wyższa zarówno w tkance tłuszczowej podskórnej jak i trzewnej u chorych z otyłością. Sugerowano, że wzrost stężenia waspiny jest kompensacyjną odpowiedzią na działanie proteaz, których uwalnianie zwiększa się w insulinooporności [152]. Wyniki badań dotyczące wpływu utraty wagi na stężenia waspiny nie są jednoznaczne. Jedne z nich udowadniają, że stężenie waspiny jest niższe u wyczynowych sportowców, którzy odbywają długotrwały trening fizyczny, ale zwiększają się w przypadku utraty wagi związanej z programem treningu fizycznego. Kwestionuje to związek przyczynowy między stężeniem waspiny a nagromadzeniem trzewnej tkanki tłuszczowej lub insulinoopornością [153]. Inne badania wskazują, że ekspansja tkanki tłuszczowej związana jest z wyższym stężeniem krążącej we krwi waspiny. Dowodzą tego badania Hye M Chang i wsp., którzy wykazali, że stężenie waspiny w surowicy zmniejsza się po umiarkowanej utracie masy ciała, czemu towarzyszy poprawa parametrów związanych z insulinoopornością [90,154].

Liczne badania z udziałem waspiny dotyczyły schorzeń kardiologicznych, co wydaje się niezwykle istotne z uwagi na rozpowszechnienie chorób sercowo-naczyniowych. Dostępne dane naukowe wskazują, że udział waspiny w rozwoju miażdżycy nie został jeszcze ustalony. Aus i wsp. wykazali, że stężenie waspiny w surowicy u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej w przebiegu miażdżycy nie było związane z ciężkością zwężenia, ale niskie stężenie krążącej waspiny występowało u osób z niedawno przebytymi incydentami niedokrwieniami. W badaniu tym nie znaleziono mRNA ani obecności waspiny w usuniętych blaszkach miażdżycowych z tętnic szyjnych, co sugerowało, że waspina nie odgrywa roli w procesie miażdżycowym [155]. W innych badaniach stwierdzano związek waspiny z procesem miażdżycowym i rozwojem choroby wieńcowej na podstawie zmniejszonego stężenia waspiny w surowicy u osób z chorobą wieńcową, niezależnie od innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [156]. Waspina może być natomiast niezależnym i użytecznym predyktorem rokowania w ostrym zawałe mięśnia sercowego oraz wspomagać poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF - left ventricle ejection fraction) po ostrym zawałe mięśnia sercowego. Wykazano, że stężenie krążącej waspiny było znacząco niższe u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (AMI - acute myocardial infarct) w porównaniu z pacjentami ze stabilną dławicą piersiową i niestabilną dławicą piersiową [157]. Potwierdziły to inne badania, które ponadto wykazały, że pacjenci z niższymi stężeniami waspiny w osoczu

przy przyjęciu do szpitala z powodu AMI mieli większe ryzyko dużego incydentu sercowo-naczyniowego niż pacjenci z wyższymi stężeniami waspiny w osoczu. Stwierdzono także, że po przebyciu AMI pacjenci z wyższymi stężeniami waspiny w osoczu mieli większą poprawę LVEF niż pacjenci z niższymi stężeniami waspiny [158]. U pacjentów z hipercholesterolemią i umiarkowanym szacowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym podawanie atorwastatyny zmniejszyło stężenie ultraczułego białka C-reaktywnego i zwiększyło stężenie waspiny w surowicy [159].

Wahania stężenia waspiny w surowicy obserwowano w chorobach związanych z przewlekłym procesem zapalnym jak np. miażdżyca, otyłość czy choroby reumatyczne w porównaniu do stężeń surowicznych waspiny u osób bez tych schorzeń. Wykazano, że stężenie waspiny jest wyższe w RZS i nie było to związane ani z indeksem HOMA-IR ani z grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej, co więcej w przeciwieństwie do RZS, w aktywnej chorobie Behcet'a (BD) stężenie waspiny spadało. Wyniki tych badań sugerują, że różne przewlekłe choroby zapalne wywierają różny wpływ na poszczególne adipokiny [160]. Stwierdzono, że stężenie waspiny w surowicy u pacjentów z NAFLD było niższe w porównaniu z grupą kontrolną – zdrowych osób [161]. Natomiast inne grupy badaczy nie wykazały różnicy w stężeniu waspiny w surowicy u chorych na NAFLD w porównaniu ze zdrowymi osobami lub wykazały, że to stężenie jest podwyższone [162]. W badaniu u pacjentów chorujących na OBS wykazano obniżone stężenie waspiny w surowicy w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami [163]. Waspina może być przydatnym biomarkerem aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (CU). U pacjentów chorujących na chorobę Crohna (CD - Crohn disease) i CU Morisaki i wsp. oznaczyli stężenie waspiny w surowicy i porównywali je do stężenia tej adipokiny u zdrowych ochotników. Stwierdzili oni, że stężenie waspiny w surowicy było wyższe u pacjentów z CU w porównaniu z chorymi na CD i osobami zdrowymi. Ponadto wykazano, że stężenie waspiny w surowicy wzrasta wraz z indukcją remisji CU [164].

Wskaźnik BMI jest niezależnym czynnikiem wpływającym na stężenie waspiny w surowicy krwi, czego dowodzi badanie Yang i wsp. na grupie 227 starszych osób, które wykazało, że stężenie waspiny w surowicy krwi osób z cukrzycą typu 2 było znacząco wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi. Natomiast wśród osób z cukrzycą t. 2 stężenie waspiny w surowicy krwi było znacząco wyższe u otyłych w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. Ponadto stężenie w surowicy krwi waspiny u osób z cukrzycą t. 2 i prawidłową masą ciała było wyższe niż u osób zdrowych z prawidłową masą ciała. [165].



## 1.8. Badania omentyny i waspiny dotyczące dzieci i młodzieży

Badania dotyczące omentyny i waspiny u małych dzieci są mniej liczne niż w innych grupach. Z dostępnych danych wynika, że stężenia w surowicy tych adipokin wahają się w zależności od występowania lub nie otyłości, insulinooporności i schorzeń zapalnych [166–168]. U dzieci z otyłością i insulinoopornością stwierdzano niższe stężenia omentyny-1 w surowicy [166]. Buyukinan i wsp. wykazali, że wyższe stężenia waspiny i niższe stężenia omentyny w surowicy występowały u dzieci z zespołem metabolicznym, w porównaniu z dziećmi bez zespołu metabolicznego. Omentyna-1 u dzieci z zespołem metabolicznym ujemnie korelowała ze wzrostem CRP, a waspina wykazywała dodatnią korelację z CRP [167]. U dzieci z cukrzycą t. 1 stężenie w surowicy omentyny-1 było niższe w porównaniu z dziećmi zdrowymi [99]. Badanie przeprowadzone na grupie pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) przez Cantarini i wsp. wykazało, że stężenie omentyny w surowicy jest znacząco wyższe u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) w porównaniu ze zdrowymi dziećmi oraz że stężenie omentyny w surowicy jest dodatnio skorelowane z obecnością i liczbą aktywnych zapalnych stawów. Natomiast stężenie waspiny w surowicy nie wykazało statystycznie istotnych różnic między dziećmi z MIZS z aktywnymi zapalnymi stawami i bez aktywnych zapalnych stawów [168]. Rothermel i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące stężenia omentyny w surowicy u dzieci otyłych i bez otyłości. U tych pierwszych stwierdzono znamienne niższe stężenie omentyny w porównaniu z dziećmi z prawidłową wagą. Potwierdzili oni także, że stężenie omentyny w surowicy koreluje ujemnie z insulinoopornością. W grupie otyłych dzieci autorzy pracy przeprowadzili interwencję dotyczącą stylu życia i zaobserwowali, że utrata wagi wiąże się z podwyższeniem stężenia omentyny w surowicy. Wykazano, że obniżone stężenie omentyny w surowicy jest konsekwencją otyłości, a nie jej przyczyną [112]. U otyłych dzieci i młodzieży bez towarzyszących chorób takich jak np.: cukrzyca t.1, choroba Cushinga i niedoczynność tarczycy, wykazano wyższe stężenie waspiny w surowicy. Stężenie waspiny w surowicy korelowało dodatnio z BMI – SDS (body mass index-standard deviation score), stężeniem trójglicerydów, stężeniem insuliny na czczo i wskaźnikiem HOMA-IR, natomiast ujemnie korelowało ze stężeniem w osoczu adiponektyny oraz stosunkiem glukozy do insuliny na czczo (FGIR - fasting glucose to insulin ratio) [169]. U otyłych chińskich dzieci wykazano podwyższone stężenia waspiny w porównaniu z grupą dzieci z prawidłową masą ciała [170]. Waspina pogarsza funkcjonowanie śródbłonna naczyniowego i promuje stan zapalny naczyń, o czym może świadczyć dodatnia korelacja stężenia waspiny ze stężeniem w surowicy IL-6,

stężeniem TNF- $\alpha$  i osoczymym stężeniem VCAM-1, angiotensyną-2 i stężeniem E-selektyny [170].

## 1.9. Podsumowanie

Omentyna i waspina to dwie stosunkowo niedawno odkryte adipokiny. Liczne badania wskazują na ich istotny udział w przewlekłych procesach zapalnych. Stężenie omentyny i waspiny w surowicy oraz ich ekspresja w tkankach ustroju waha się w zależności od statusu metabolicznego, obecności i nasilenia stanu zapalnego w organizmie, a nawet stosowanego leczenia czy aktywności fizycznej. Opisywane jest działanie przeciwzapalne tych adipokin. Wielu badaczy udowodniło, że szczególnie istotny wpływ na stężenie omentyny i waspiny w surowicy ma otyłość, insulinooporność i cukrzyca typu 2. Precyzyjne i pewne scharakteryzowanie funkcji omentyny i waspiny wymaga jednak dalszych badań. Obiecujące wydaje się być możliwe wykorzystanie oznaczenia tych adipokin w surowicy krwi, jako biomarkerów nasilenia stanu zapalnego w poszczególnych chorobach czy obecności lub zaawansowania klinicznego nowotworów.

## 2. Cel pracy

Celem pierwszorzędowym pracy była ocena przydatności omentyny i waspiny jako biomarkerów ciężkości astmy u chorych z nadwagą lub otyłością.

Celami drugorzędowymi było ocenienie, czy w astmie z towarzyszącą nadwagą lub otyłością występuje zależność stężenia omentyny i waspiny:

- 1) od wybranych parametrów antropometrycznych pacjentów z grupy badanej,
- 2) od etiologii astmy,
- 3) od stopnia kontroli astmy,
- 4) od stężenia tlenku azotu w wydychanym powietrzu,
- 5) od płci.

### 3. Materiały i metody badawcze

#### 3.1. Grupa badana

Badanie przeprowadzono w grupie 71 chorych (40 kobiet, 31 mężczyzn) rasy kaukaskiej, w wieku 21-89 lat, leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu lub w poradni przyklinicznej. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, załączniki nr 1. Podpisano zobowiązanie do uzyskania świadomej zgody osoby dorosłej na udział w badaniu, załącznik nr 2. Wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu i inne dokumenty niezbędne do udziału w badaniu (zgoda na gromadzenie i przetwarzanie danych, informacja o ubezpieczeniu badania), załącznik nr 3,4,5.

Kryteria włączenia do badania:

- nadwaga lub otyłość ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), wg WHO [30],
- astma oskrzelowa rozpoznana wg kryteriów GINA 2018 [171] co najmniej 18 miesięcy przed włączeniem do badania,
- leczenie co najmniej II stopnia wg GINA 2018 [171].

Kryteria wyłączenia z badania:

- ostre infekcje bakteryjne i wirusowe, w okresie 7 dni przed włączeniem do badania
- cukrzyca typu 1 lub typu 2, rozpoznana wg zaleceń WHO [172],
- inne niż astma przewlekłe, niekontrolowane choroby zapalne,
- zaburzenia psychiczne utrudniające współpracę i kontakt z pacjentem,
- kobiety w ciąży lub podczas karmienia piersią.

W grupie badanej (n=71) oceniano:

- BMI i na tej podstawie pacjentów kwalifikowano do podgrupy z nadwagą (n=42) i podgrupy z otyłością (n=29). W obu podgrupach oceniano występowanie otyłości brzusznej na podstawie obwodu talii i współczynnika WHR,

- skład ciała metodą bioimpedancji elektrycznej (n=46),

- intensywność leczenia farmakologicznego astmy, wg GINA 2018 [171]: zakwalifikowano pacjentów do stopnia II (n=5), stopnia III (n=13) i stopnia IV (n=25), stopnia V (n=28) kontroli astmy,

- spirometrię: ze względu na parametr FEV1 pacjentów kwalifikowano na grupę z  $FEV1 \geq 70\%$  (n=51) i  $FEV1 < 70\%$  (n=20),

- test kontroli astmy (ACT)[8]: na podstawie uzyskanej wartości punktów zakwalifikowano pacjentów do grupy z dobrą kontrolą astmy (20-25 punktów) (n=26), częściową kontrolą astmy (16-19 punktów) (n=14), złą kontrolą astmy (5-15 punktów) (n=31),

- eozynofilię obwodową: na podstawie liczby eozynofilów we krwi obwodowej pacjentów (n=51) zakwalifikowano do grupy  $< 150$  liczby eozynofilów/mikrolitr krwi obwodowej (n=27),  $\geq 150 < 300$  liczby eozynofilów/mikrolitr krwi obwodowej (n=11),  $\geq 300$  liczby eozynofilów/mikrolitr krwi obwodowej (n=13),

- FeNO, oznaczono w grupie (n=37) badanych z nadwagą lub otyłością, ze względu na wartość FeNO podzielono pacjentów na grupę  $FeNO < 20$  ppb (n=18) oraz grupę  $FeNO \geq 20$  ppb (n=19),

- występowanie atopii: na podstawie analizy wywiadu chorobowego od pacjentów i wyników badań testów prick lub/i alergenowoswoistych IgE w kierunku przynajmniej dwudziestu powszechnych aeroalergenów. Oceniono istotność kliniczną stwierdzanych uczuleń w wywoływaniu objawów astmy. Na tej podstawie podzielono pacjentów na grupę z astmą alergiczną (n=45), niealergiczną (n=26).

### 3.2. Procedury przeprowadzone w badaniu

Podczas wizyty pacjentów przeprowadzono następujące czynności:

1. Wywiad lekarski, ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących astmy i aktualnego leczenia, przeprowadzany każdorazowo przez doktorantkę.
2. Spirometria – wykonana aparatem MasterScope PC, (VIASYS-JAEGER Germany), zgodnie z zaleceniami producenta i wytycznymi ATS/ERS [173]. Badanie przeprowadzono z uwzględnieniem przeciwwskazań, po co najmniej 15-minutowym odpoczynku pacjenta. Pacjenci mieli ubranie niekrępujące ruchów w obrębie klatki piersiowej i brzucha. Chorzy byli poinformowani, aby na co najmniej 4 godziny przed

badaniem nie pić napojów wysokokofeinowych ani alkoholowych, na co najmniej 2 godziny przed badaniem nie jeść obfitych posiłków i nie palić papierosów, oraz na co najmniej godzinę przed badaniem nie wykonywać dużych wysiłków fizycznych. Leki wziewne stosowane przez pacjentów w leczeniu astmy były odstawione zgodnie z wymaganiami i zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTCHP) [174]. W badaniu oceniano następujące parametry spirometryczne: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, VC, FEV<sub>1</sub>/VC, PEF.

3. Pomiar wzrostu i masy ciała – z użyciem przyrządu pomiarowego Stadiometer Radwag WPT 150 (RADWAG, Polska) – pomiar był wykonywany bez butów i w lekkim ubraniu. Oznaczenie wskaźnika masy ciała (BMI, body mass index) obliczono dzieląc masę ciała w kg przez wzrost do kwadratu w metrach, zgodnie z zaleceniami WHO [175].
4. Pomiary obwodu talii i bioder wykonano zgodnie z zaleceniami WHO, dla każdego chorego obliczono WHR (waist hip ratio) [176].
5. Oznaczenie beztłuszczowej masy ciała metodą bioelektrycznej impedancji za pomocą analizatora tkanki tłuszczowej Tanita (Europ B.V. Hogoorddreef 56-E, 1101 BE Amsterdam, the Netherlands), zgodnie z zaleceniami producenta.
6. Ocenę kontroli astmy określono za pomocą Testu Kontroli Astmy (ACT, Asthma Control Test, załączniki nr 6,7) [8,177]. Kwestionariusz zawiera 5 pytań, skala uzyskanych wyników mieści się w przedziale 5-25 punktów, gdzie 20-25 punktów świadczy o dobrej kontroli astmy, 16-19 punktów świadczy o częściowej kontroli astmy, 5-15 punktów świadczy o złej kontroli astmy.
7. Pobranie próbek krwi (4 ml) celem oznaczenia stężenia w surowicy krwi: omentyny (ng/ml), waspiny (ng/ml). Próbki krwi żyłnej obwodowej o objętości 4 ml pobierano minimum 4 godziny po ostatnim posiłku do próbek z aktywatorem krzepnięcia (BD Vacutainer clot activator tube, BD-Plymouth, UK). Po wykrzepieniu przez 20 minut w temperaturze pokojowej, próbki krwi wirowano przez 15 minut w wirówce automatycznej 1700 rpm, oddzielając surowicę od komórek. Uzyskaną po odwirowaniu surowicę umieszczono w próbkach typu Eppendorf, które przechowywano do czasu wykonania oznaczeń w temperaturze – 78 °C (190,15K). Stężenie omentyny i waspiny w surowicy zmierzono za pomocą dostępnego na rynku testu immunoenzymatycznego (EIA, enzyme-linked immunosorbent assay) Human Omentin, ELISA kit (Bio Vendor,

Brno, Czech Republic) i EIA Human Vaspin, ELISA kit (Bio Vendor, Brno, Czech Republic), metodą ELISA, przy użyciu czytnika Infinite F50 firmy TECAN (Szwajcaria), zgodnie z instrukcjami producenta.

8. Dokonano pomiaru stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu w jednostkach ppb (parts per billion), jako frakcja wydychanego tlenu azotu (FeNO, fraction of exhaled nitric oxide). Pomiary wykonano za pomocą przenośnego analizatora NObreathFeNo Monitor (Bedfont® Scientific Ltd., Anglia) zgodnie z zaleceniami producenta i wytycznymi ATS/ERS [178]. Przed badaniem FeNO pacjentom zalecano: unikanie intensywnego wysiłku fizycznego, palenia tytoniu, picia gorących napojów, napojów kofeinowych i alkoholu minimum 1 godzinę przed badaniem, unikania spożywania zielonych warzyw liściastych i buraków co najmniej przez 3 godziny przed badaniem.

### 3.3. Metody statystyczne

W tabelach zbiorczych, dane liczbowe podano jako wartości średnie, maksima, minima, liczba prób (n), odchylenie standardowe (SD) oraz mediany. Ocenę prawdopodobieństwa rozkładu zmiennych liczbowych do rozkładu normalnego wykonano przy użyciu testu Kolmogorov-Smirnov. W części zmiennych nie potwierdzono podobieństwa do rozkładu normalnego. Wartości zostały porównane między podanymi grupami przy użyciu testu parametrycznego Pearsona, nieparametrycznego U Manna-Whitney`a oraz testu istotności dla dwóch średnich (*paired t test*). Współzależność pomiędzy zmiennymi oceniono korelacją rang Spearmana. Do analizy statystycznej i przygotowania wykresów wykorzystano oprogramowanie GraphPad Prism 10.02 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Istotność statystyczną ustalono przy wartości  $p < 0,05$ .

## 4. Omówienie wyników

### 4.1. Charakterystyka badanej populacji

#### 4.1.1. Parametry demograficzne

Badaną grupę liczniej reprezentowały kobiety niż mężczyźni, a średni wiek badanej populacji był powyżej 50 roku życia. Mediana wieku kobiet wynosiła 60 lat, z minimum 21 lat, maksimum 89 lat, mediana wieku mężczyzn wynosiła 59 lat, z minimum 28 lat, maksimum 77 lat (Tabela 1).

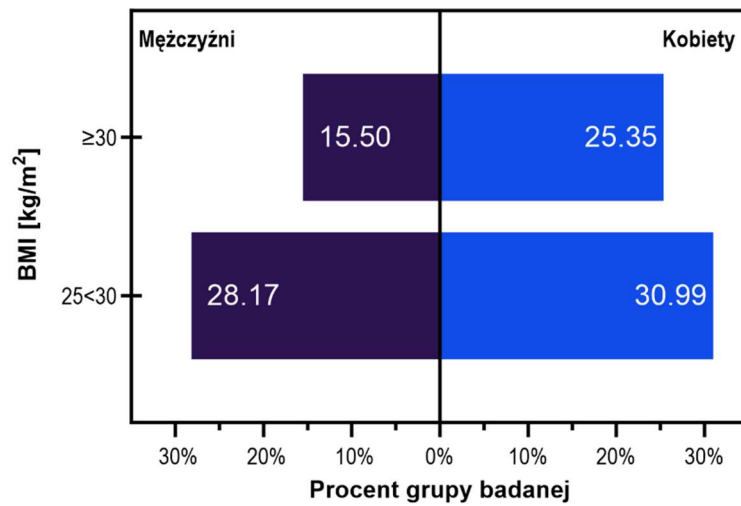
Tabela 1. Charakterystyka demograficzna badanej grupy

		<b>n</b>	<b>średnia</b>	<b>mediana</b>	<b>minimum</b>	<b>maksimum</b>	<b>odch. std (SD)</b>
<b>Wiek</b> [lat]	Ogółem	71	57,61	59	21	89	14,48
	➤ kobiet	40	58,20	60	21	89	15,31
	➤ mężczyzn	31	56,84	59	28	77	14,49
<b>Wzrost</b> [m]	Ogółem	71	1,69	1,68	1,49	1,95	0,11
	➤ kobiet	40	1,62	1,62	1,49	1,78	0,07
	➤ mężczyzn	31	1,78	1,77	1,66	1,95	0,08
<b>Waga</b> [kg]	Ogółem	71	86,23	83,10	60,00	132,00	17,53
	➤ kobiet	40	80,22	76,00	60,00	129,10	16,75
	➤ mężczyzn	31	93,99	93,00	70,30	132,00	15,55

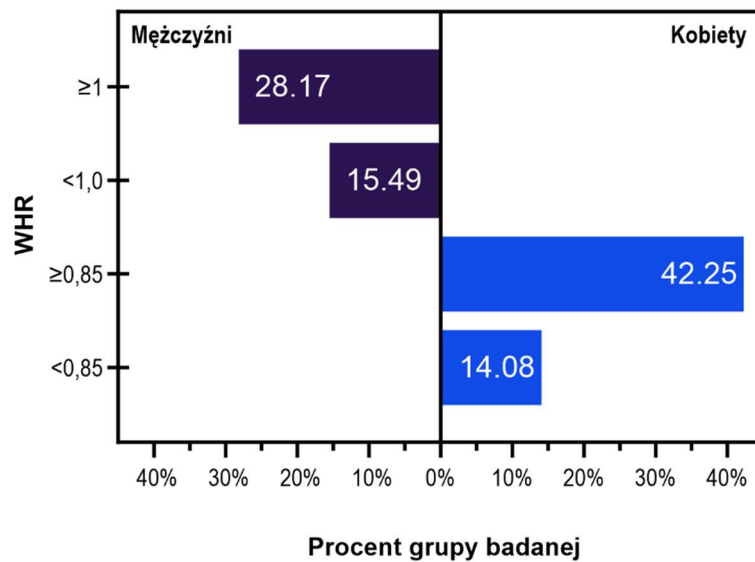
#### 4.1.2. Parametry antropometryczne i ocena składu ciała

W całej grupie badanej przewagę miały osoby z nadwagą ( $25 \leq \text{BMI} < 30$ ) (Ryc.1) oraz otyłością brzuszną (u kobiet  $\text{WHR} \geq 0,85$ , u mężczyzn  $\text{WHR} \geq 1,0$ ) (Ryc.2, Tab. 2).





Ryc. 1. Rozkład przedziałów BMI (Body Mass Index) w badanej populacji pacjentów.



Ryc. 2. Rozkład WHR (Waist Hip Ratio) w badanej populacji pacjentów.

**Tabela 2.** Opisowa analiza statystyczna składu ciała, obwodu talii i bioder.

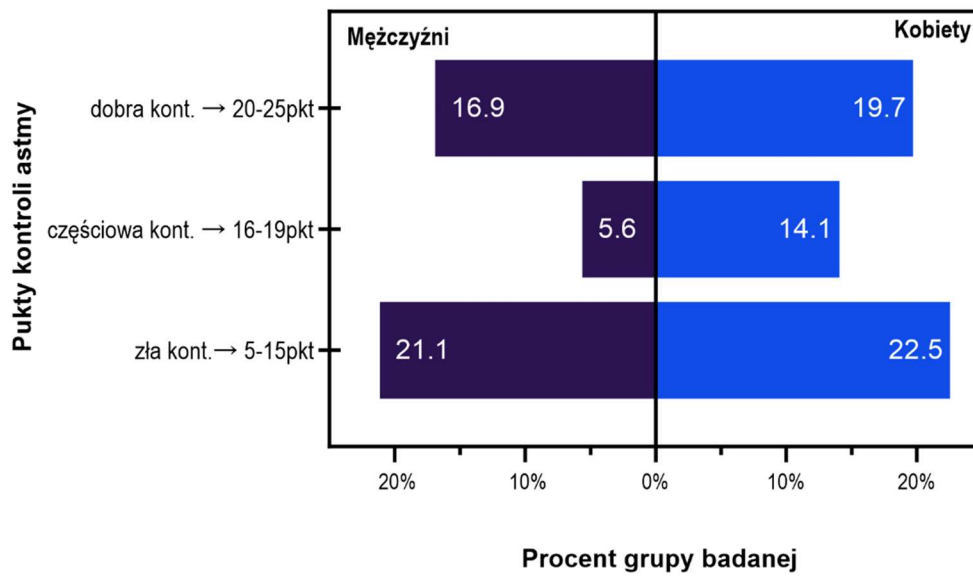
		<b>n</b>	<b>średnia</b>	<b>mediana</b>	<b>minimum</b>	<b>maksimum</b>	<b>odch. std (SD)</b>
<b>Tkanka tłuszczowa [%]</b>	Ogółem	46	33,37	33,40	12,70	51,50	8,75
	➤ kobiet	25	39,40	38,70	27,40	51,50	5,80
	➤ mężczyzn	21	26,18	26,50	12,70	32,10	5,67
<b>Tkanka tłuszczowa [kg]</b>	Ogółem	46	28,29	25,95	10,10	65,90	10,72
	➤ kobiet	25	31,31	28,50	17,70	65,90	11,98
	➤ mężczyzn	21	24,70	23,50	10,10	38,90	7,86
<b>FFM [kg]</b>	Ogółem	46	56,48	55,70	35,10	83,10	14,04
	➤ kobiet	25	46,37	45,70	35,10	66,10	7,55
	➤ mężczyzn	21	68,52	69,40	50,90	83,10	9,76
<b>Masa mięśniowa [kg]</b>	Ogółem	46	53,65	52,90	33,30	79,00	13,38
	➤ kobiet	25	44,02	43,40	33,30	62,80	7,19
	➤ mężczyzn	21	65,12	66,00	48,30	79,00	9,32
<b>Obwód talii [cm]</b>	Ogółem	71	100,99	99,00	81,00	142,00	11,83
	➤ kobiet	40	97,28	93,50	81,00	142,00	12,26
	➤ mężczyzn	31	105,77	105,00	87,00	130,00	9,45
<b>Obwód bioder [cm]</b>	Ogółem	71	107,89	104,00	93,00	144,00	10,67
	➤ kobiet	40	110,13	109,00	95,00	144,00	12,16
	➤ mężczyzn	31	105,02	104,00	93,00	126,00	7,65

FFM (Free Fat Mass) – beztłuszczowa masa ciała.

#### 4.1.3. Stopnie kontroli astmy i intensywności leczenia astmy.

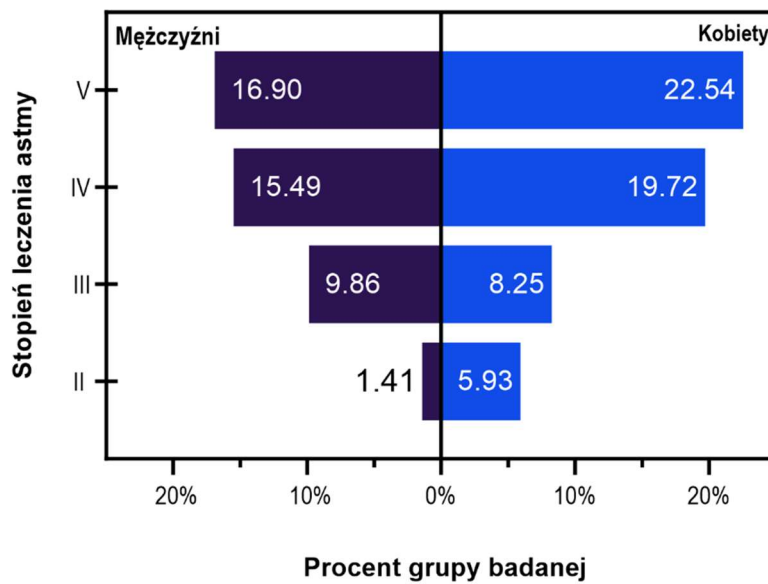
Stopień kontroli astmy oceniono stosując test kontroli astmy (ACT, asthma control test) [8,177].

W badanej grupie przeważali pacjenci ze źle lub częściowo kontrolowaną astmą (ACT <20 punktów) stanowiąc łącznie 63,38% badanych (Ryc.3).



Ryc. 3. Wyniki testu kontroli astmy (ACT, asthma control test) w badanej populacji.

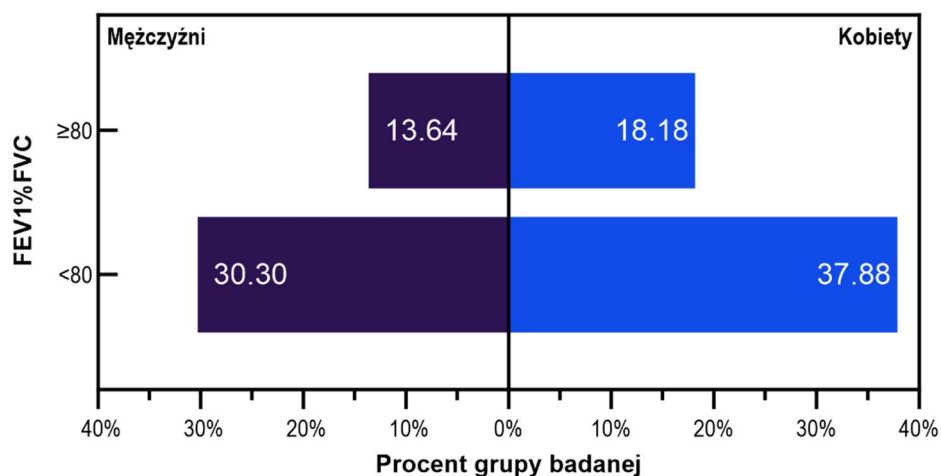
W badanej populacji najliczniejszą grupę stanowili pacjenci na stopniu leczenia IV i V stanowiąc łącznie 74,65% badanych (Ryc. 4).



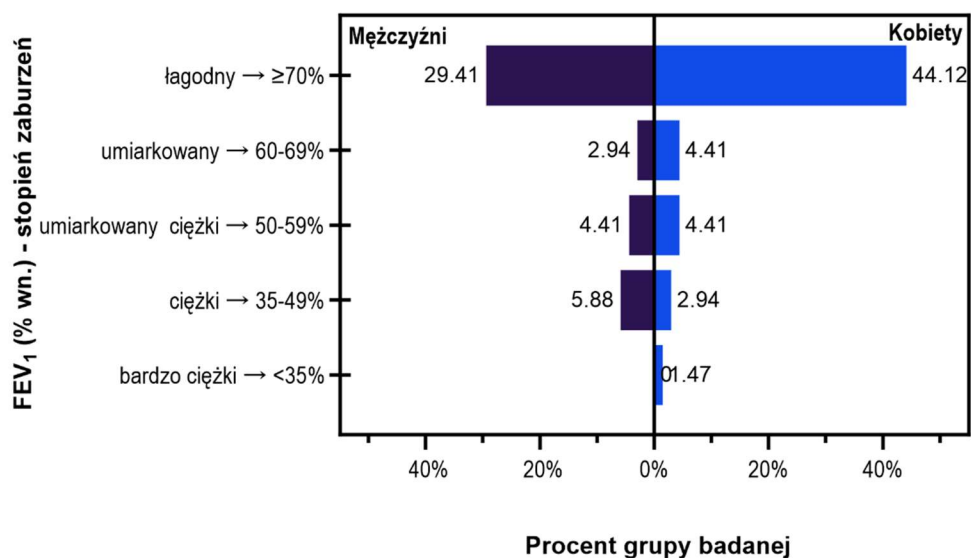
Ryc. 4. Rozkład stopni leczenia astmy w badanej populacji.

#### 4.1.4. Zaburzenia wentylacji płuc

Zdecydowana większość pacjentów badanej grupy (68,18 %) nie miała obturacji oskrzeli; FEV<sub>1</sub>%FVC ≥ 80% wartości należnej (wn.), co przedstawia Ryc.5. Zaburzenia wentylacji wyrażone wskaźnikiem FEV<sub>1</sub>% u większości badanych były łagodne, z FEV<sub>1</sub>% ≥ 70% wn. (Ryc.6).



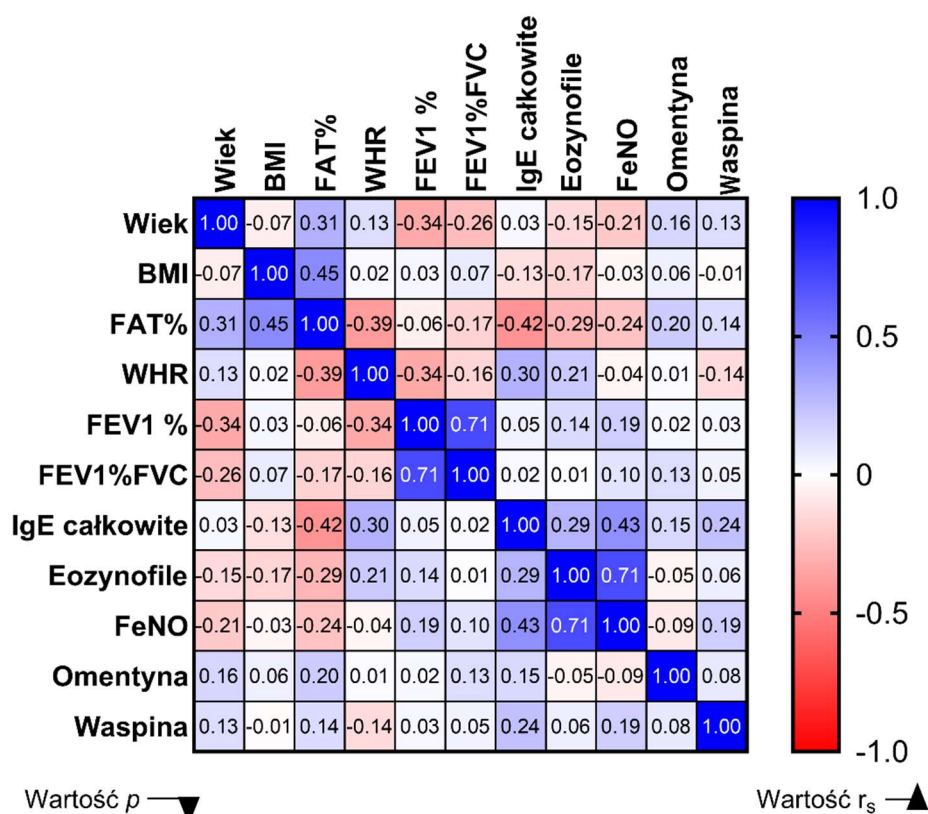
Ryc. 5. Rozkład FEV<sub>1</sub>%FVC (Forced Expiratory Volume in 1 second %/Forced Vital Capacity) w badanej populacji pacjentów.



Ryc. 6. FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in 1 second) w badanej populacji (%wn - % wartości należnej).

#### 4.1.5. Korelacja pomiędzy wybranymi wynikami badanej grupy pacjentów

W grupie badanej zaobserwowano istotną statycznie dodatnią korelację stężenia eozynofili z FeNO ( $r=0,07$ ,  $p<0,0001$ ) (Ryc.7).



	Wiek	BMI	FAT%	WHR	FEV1 %	FEV1% FVC	IgE calk.	Eozynofile	FeNO	Omentyna	Waspina
Wiek	-	0,5612	<b>0,039*</b>	0,2698	<b>0,0041*</b>	<b>0,0387*</b>	0,8590	0,3116	0,2125	0,1905	0,3635
BMI	0,5612	-	<b>0,002*</b>	0,8515	0,7845	0,5520	0,3822	0,2418	0,8494	0,6143	0,9242
FAT%	<b>0,0390*</b>	<b>0,0016*</b>	-	<b>0,0072*</b>	0,6778	0,2783	<b>0,0086*</b>	0,1164	0,1638	0,1890	0,3698
WHR	0,2698	0,8515	<b>0,007*</b>	-	<b>0,0038*</b>	0,1868	<b>0,0373*</b>	0,1499	0,8000	0,9113	0,3368
FEV1 %	<b>0,0041*</b>	0,7845	0,678	<b>0,0038*</b>	-	<b>&lt;0,0001*</b>	0,7287	0,3347	0,2552	0,8403	0,8317
FEV1%FVC	<b>0,0387*</b>	0,5520	0,278	0,1868	<b>&lt;0,0001*</b>	-	0,8820	0,9713	0,5705	0,2967	0,7660
IgE calk.	0,8590	0,3822	<b>0,009*</b>	<b>0,0373*</b>	0,7287	0,8820	-	0,0634	<b>0,0118*</b>	0,3186	0,1420
Eozynofile	0,3116	0,2418	0,116	0,1499	0,3347	0,9713	0,0634	-	<b>&lt;0,0001*</b>	0,7304	0,7322
FeNO	0,2125	0,8494	0,164	0,8000	0,2552	0,5705	<b>0,0118*</b>	<b>&lt;0,0001*</b>	-	0,6160	0,2636
Omentyna	0,1905	0,6143	0,189	0,9113	0,8403	0,2967	0,3186	0,7304	0,6160	-	0,5725
Waspina	0,3635	0,9242	0,370	0,3368	0,8317	0,7660	0,1420	0,7322	0,2636	0,5725	-

\*  $p < 0,05$

BMI(Body Mass Index)- wskaźnik masy ciała, FAT%(Fat Adipose Tissue)%-tkanka tłuszczowa %, WHR (Waist - Hip Ratio) – wskaźnik talia – biodro, FEV1%( Forced Expiratory Volume in 1 second)%

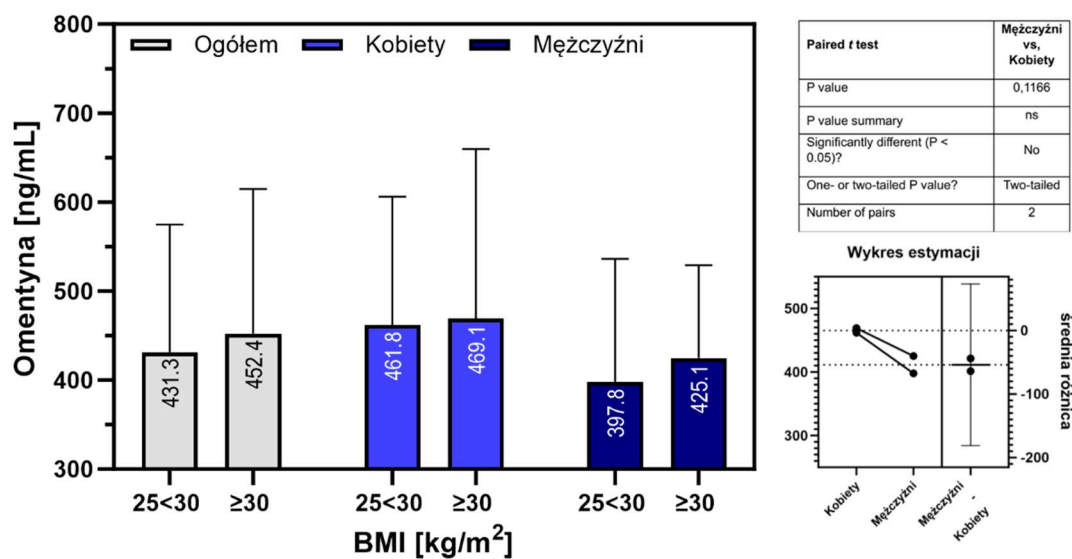
- natężona objętość wydechowa podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu, FEV1%/FVC (Forced Expiratory Volume in 1 second%/ forced vital capacity) – natężona objętość wydechowa podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu%/ natężona pojemność życiowa - wskaźnik pseudo-Tiffeneau, IgE całkowite – immunoglobuliny E całkowite, FeNO (Fractional concentration of exhaled Nitric Oxide) - stężenia tlenku azotu w wydychanym powietrzu

Ryc. 7. Macierz korelacji wybranych wyników.

## 4.2. Omentyna

### 4.2.1. Omentyna a BMI

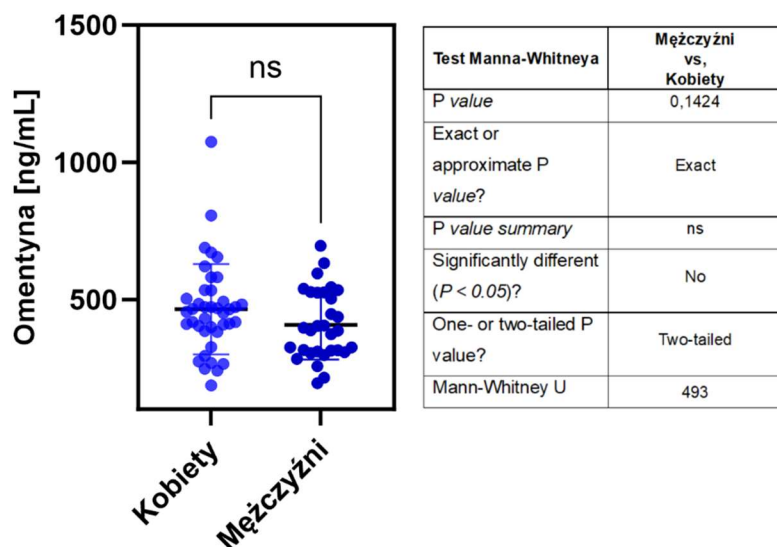
W przeprowadzonym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniami omentyny w surowicy badanych a wskaźnikiem  $25 \leq \text{BMI} < 30$  vs  $\text{BMI} \geq 30$  zarówno w całej grupie badanej ( $n=71$ ) jak i w podgrupach kobiet ( $n=40$ ) i mężczyzn ( $n=31$ ) (Ryc. 8).



Ryc. 8. Zależność stężenia omentyny w surowicy od wskaźnika BMI (Body Mass Index).

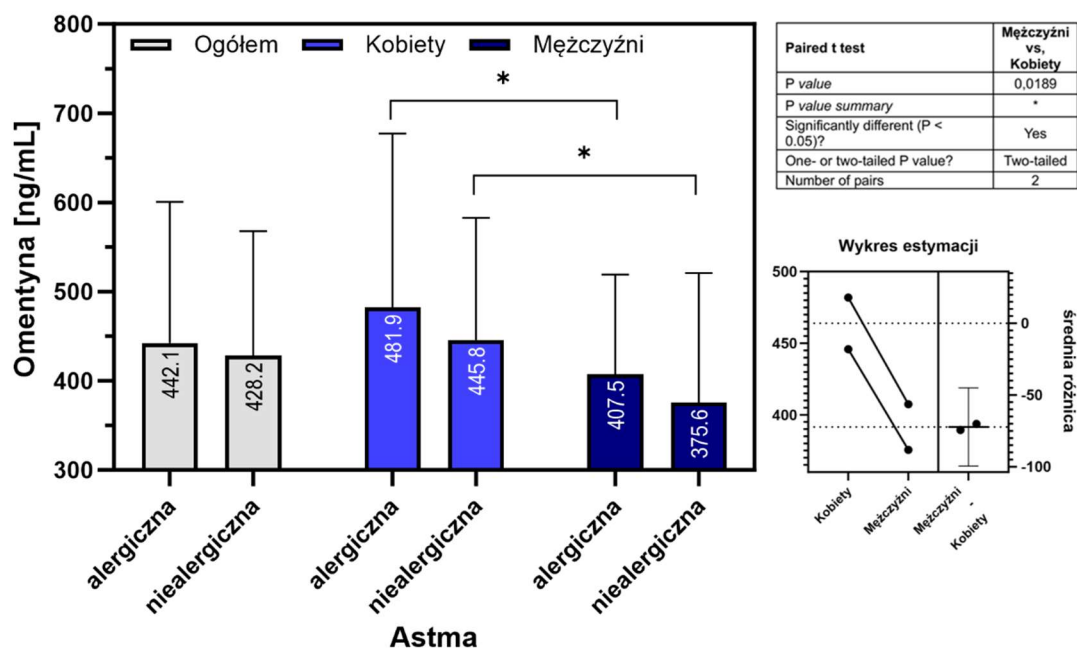
### 4.2.2. Omentyna a płeć i fenotyp astmy

W całej badanej grupie mediana stężenia omentyny u kobiet wynosiła 459,65 ng/ml, u mężczyzn 387,89 ng/ml (Tab. 3). Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem omentyny w surowicy a płcią u badanych (Ryc. 9).



Ryc. 9. Zależność stężenia omentyny w surowicy u kobiet i mężczyzn całej badanej grupy (test Manna-Whitney'a,  $p=0,142$ ).

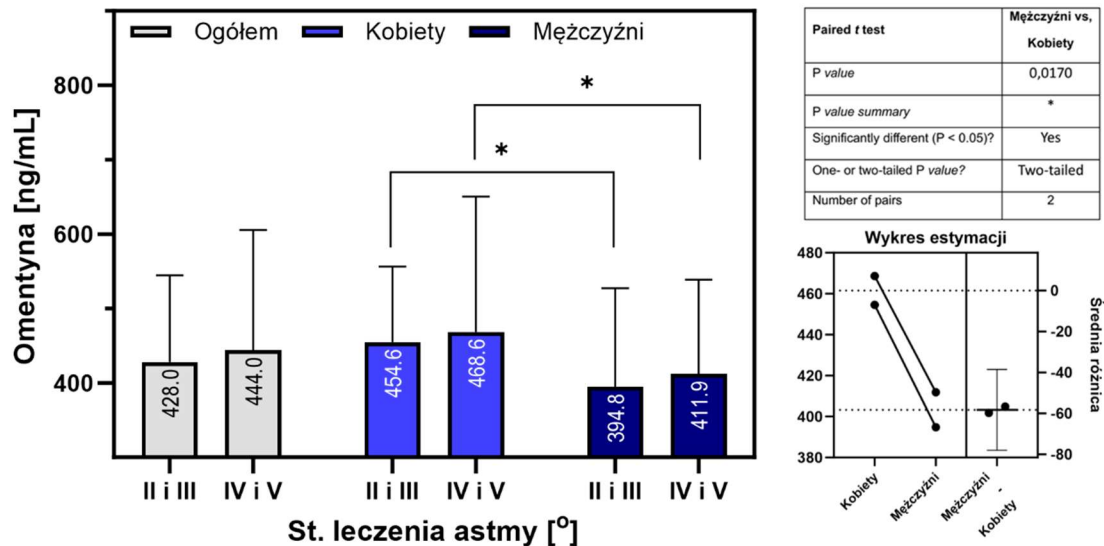
Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu omentyny w surowicy pomiędzy pacjentami z astmą alergiczną a pacjentami z astmą niealergiczną w całej badanej grupie. Natomiast stężenie omentyny było wyższe ( $p=0,02$ ) u kobiet niż u mężczyzn zarówno w grupie astmy alergiczej, jak i niealergiczej (Ryc.10).



Ryc. 10 Zależność stężenia omentyny w surowicy od etiologii astmy w całej grupie badanej oraz w podgrupie kobiet i mężczyzn.

### 4.2.3. Omentyna a intensywność leczenia astmy i stopień kontroli astmy

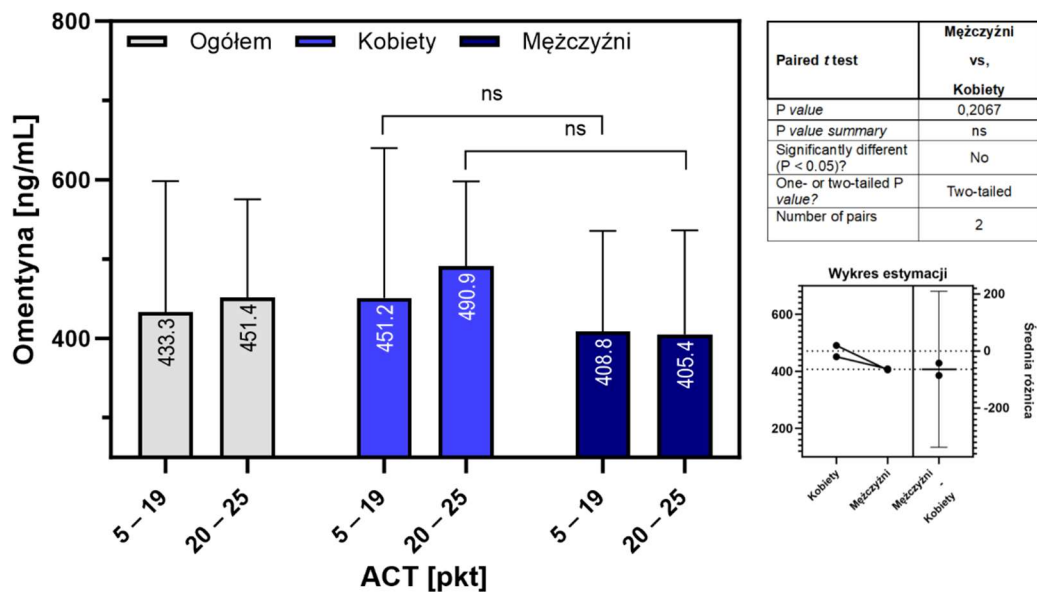
W całej grupie badanej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy stężenia omentyny w surowicy u pacjentów na różnych stopniach intensywności leczenia astmy (wg GINA) [171], ale stężenie omentyny było wyższe u kobiet niż u mężczyzn zarówno w II-III stopniu leczenia astmy ( $p=0,02$ ) jak i IV-V stopniu leczenia astmy ( $p=0,02$ ) (Ryc. 11).



Ryc. 11. Zależność stężenia omentyny w surowicy od stopnia leczenia astmy.

Nie zaobserwowano różnicy w stężeniu omentyny w surowicy w grupach z różnym stopniem kontroli astmy zarówno w całej grupie badanej ( $n=71$ ) jak i w podgrupie kobiet ( $n=41$ ) ani w podgrupie mężczyzn ( $n=31$ ) (Ryc. 12).



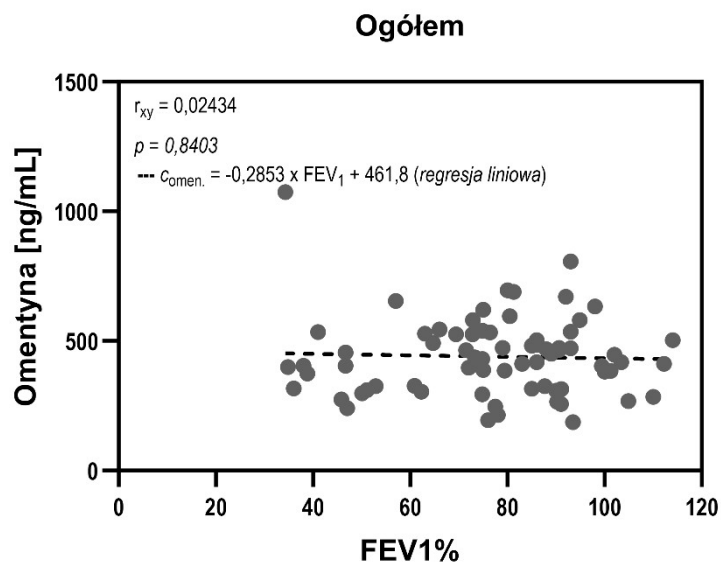


Ryc. 12. Zależność stężenia omentyny w surowicy od wyniku kwestionariusza ACT (Asthma Control Test).

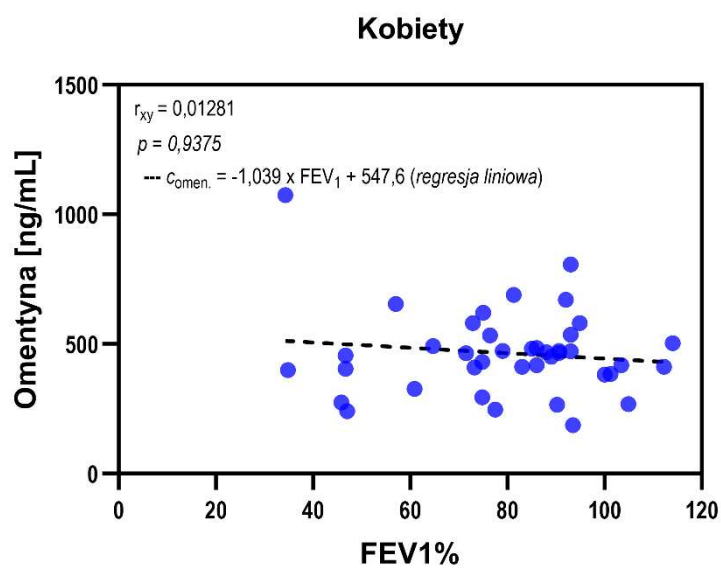
Zakres punktów odpowiadający astmie źle kontrolowanej, częściowo kontrolowanej i dobrze kontrolowanej, według GINA 2023 tj, odpowiednio: 5-15 punktów, 16-19 punktów i 20-25 punktów [8], (na potrzeby pracy, na Ryc. 12 połączono grupy 5-15 punktów i 16-19 punktów w grupę 5-19 punktów).

#### 4.2.4. Omentyna a zaburzenia wentylacji

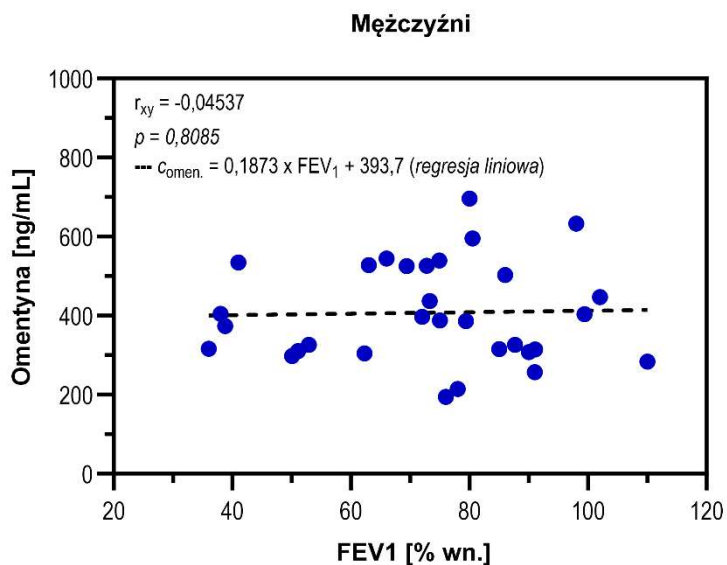
W badaniu stwierdzono brak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem omentyny w surowicy a FEV1% wn. w całej badanej grupie (n=71) oraz zarówno w podgrupach kobiet jak i mężczyzn (Ryc. 13, 14, 15).



Ryc. 13. Współzależność (rang Spearmana) stężenia omentyny w surowicy od FEV1% (Forced Expiratory Volume in 1 second) % wartości należnej.



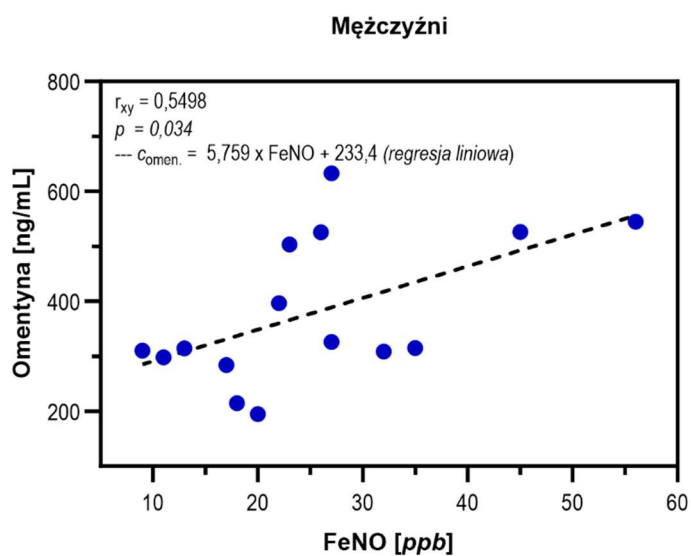
Ryc. 14. Współzależność (rang Spearmana) stężenia omentyny w surowicy od FEV1(Forced Expiratory Volume in 1 second) % wartości należnej, w grupie kobiet.

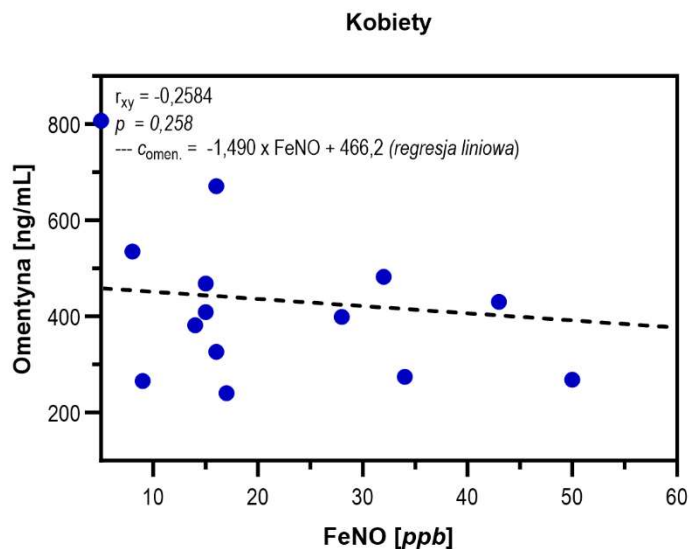


Ryc. 15. Współzależność (rang Spearmana) stężenia omentyny w surowicy od FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) % wartości należnej, w grupie mężczyzn.

#### 4.2.5. Omentyna a FeNO

Badanie wykazało istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem omentyny w surowicy a FeNO w grupie mężczyzn ( $r=0,54$ ,  $p=0,034$ ), natomiast u kobiet nie wykazano zależności stężenia omentyny od FeNO (Ryc. 16).



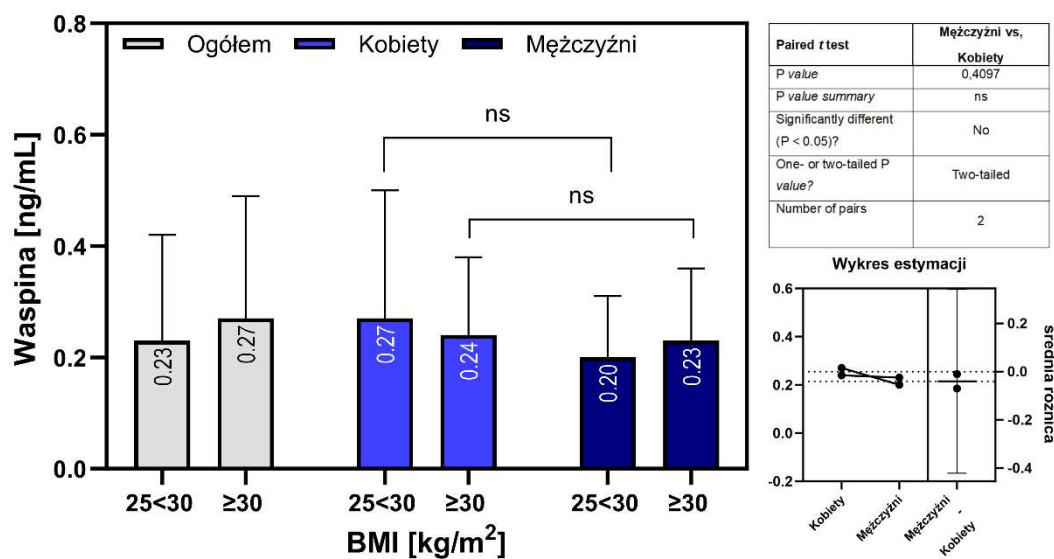


Ryc. 16. Zależność stężenia omentyny w surowicy od FeNO (Fractional concentration of exhaled Nitric Oxide) w grupie mężczyzn i kobiet.

### 4.3 Waspina

#### 4.3.1 Waspina a BMI

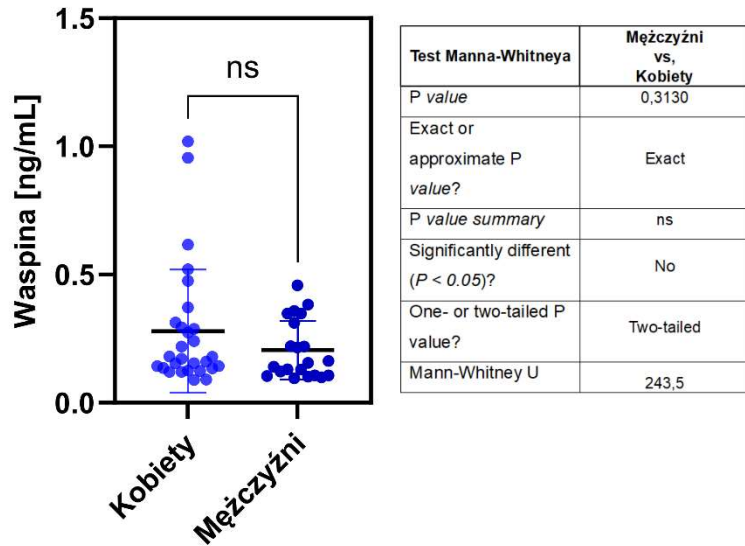
W przeprowadzonym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy badanych a wskaźnikiem  $25 \leq BMI < 30$  vs  $BMI \geq 30$  w grupie badanej ( $n=49$ ) jak w podgrupie kobiet ( $n=28$ ) i podgrupie mężczyzn ( $n=21$ ) (Ryc. 17).



Ryc. 17. Zależność stężenia waspiny w surowicy od BMI (Body Mass Index).

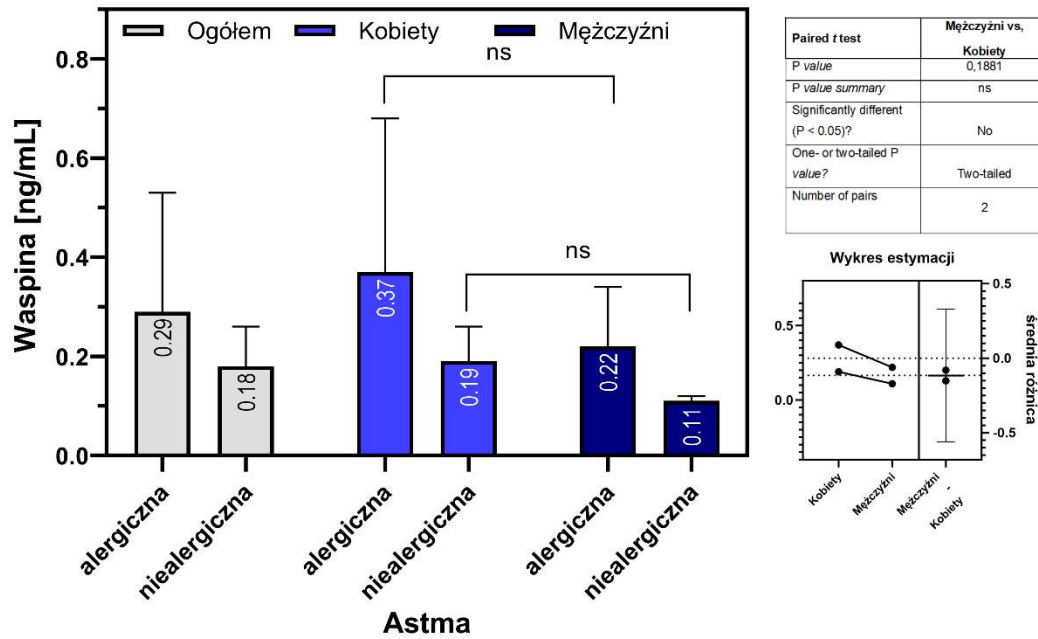
### 4.3.2 Waspina a płeć i fenotyp astmy

W całej badanej grupie mediana stężenia waspiny u kobiet wynosiła 0,18 ng/ml, u mężczyzn 0,16 ng/ml (Tab.3). Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy a płcią (n=49) (Ryc.18).



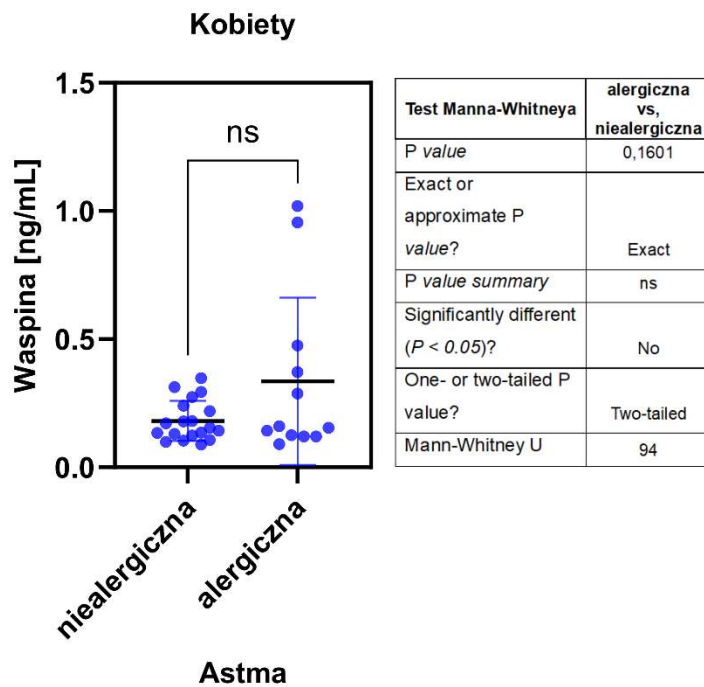
Ryc. 18. Zależność stężenia waspiny w surowicy od płci (test Manna-Whitney'a).

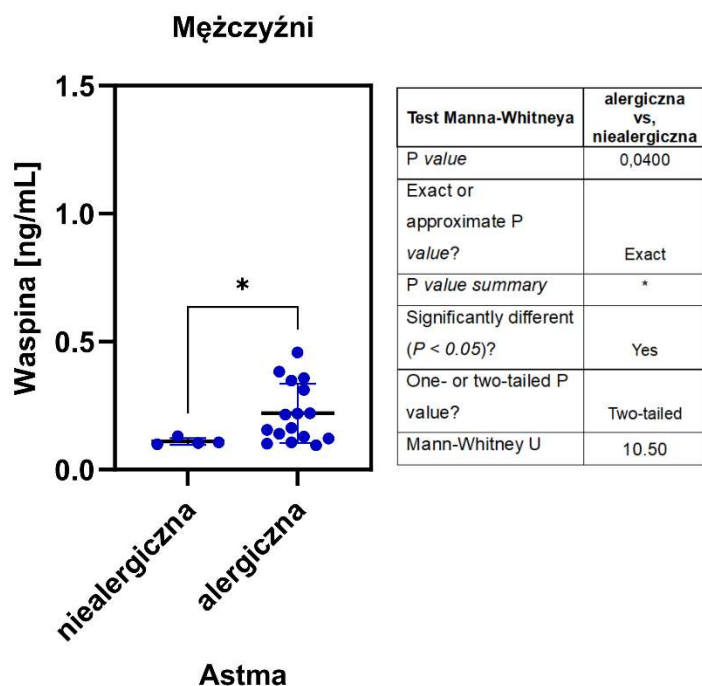
Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu waspiny w surowicy pomiędzy pacjentami z astmą alergiczną a pacjentami z astmą niealergiczną w całej grupie badanej (n=49) (Ryc.19).



Ryc. 19. Zależność stężenia waspiny w surowicy od etiologii astmy.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe stężenia waspiny w surowicy w astmie niealergiczej niż alergicznej w podgrupie mężczyzn (n=21), natomiast nie stwierdzono takiej zależności w podgrupie kobiet (n=28) (Ryc. 20).

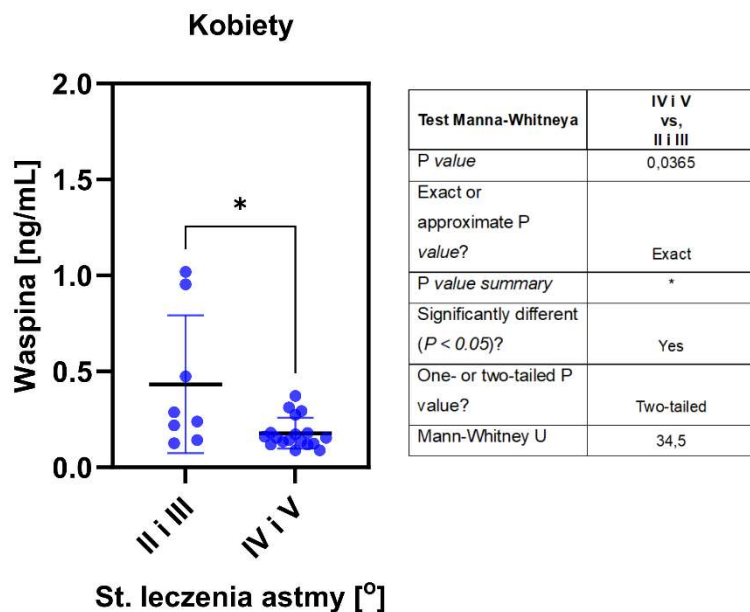




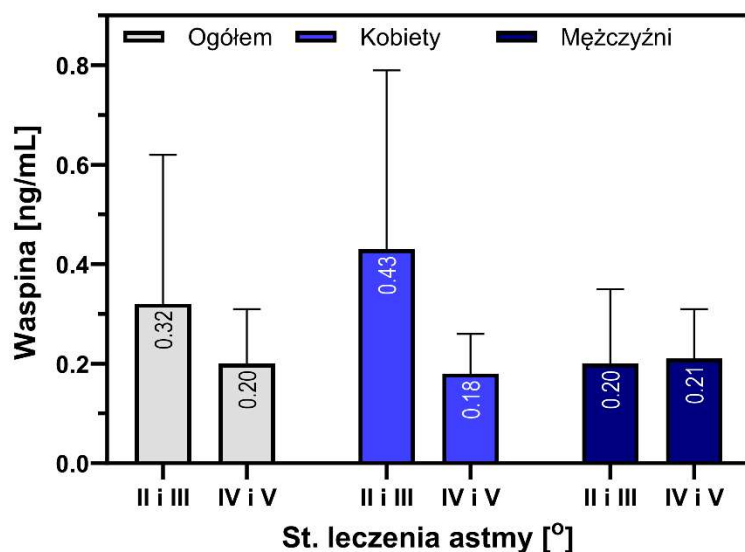
Ryc. 20. Zależność stężenia waspiny w surowicy od etiologii astmy w grupie kobiet i w grupie mężczyzn (test Manna-Whitney`a).

#### 4.3.3. Waspina a intensywność leczenia astmy i stopień kontroli astmy

W grupie badanej (n=49) nie zaobserwowano różnicy stężenia waspiny w surowicy w różnych stopniach leczenia astmy, w grupie mężczyzn (n=21). Stwierdzono natomiast istotnie statystycznie niższe stężenie waspiny w surowicy u kobiet z astmą na IV-V stopniu leczenia w porównaniu do kobiet z astmą na II-III stopniu leczenia (Rys 21, 22).



Ryc. 21. Zależność stężenia waspiny w surowicy u kobiet od stopnia leczenia (test Manna-Whitney`a,  $p=0,0365$ ).

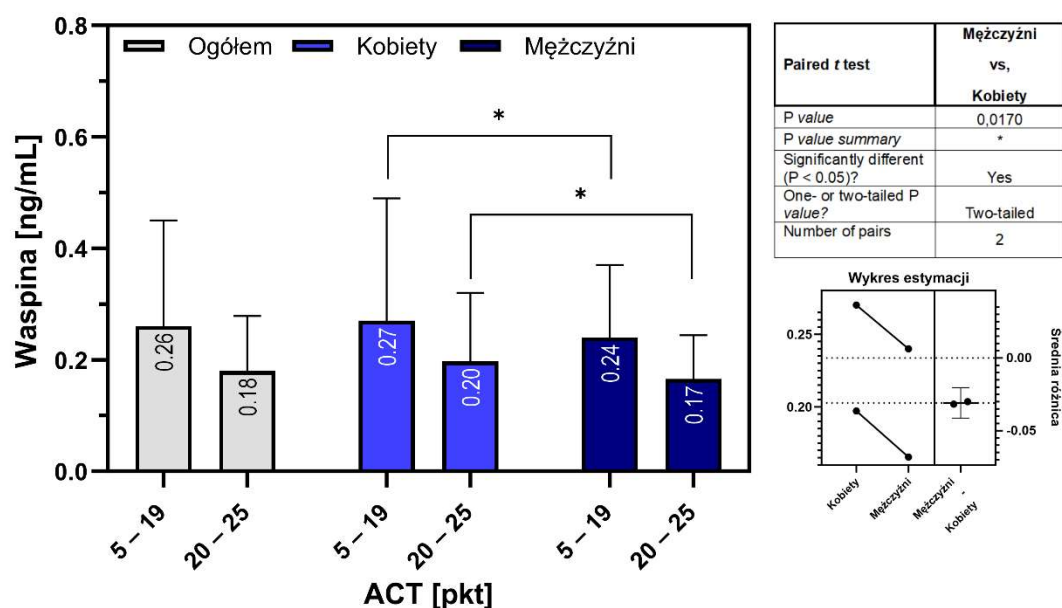


Ryc. 22. Zależność stężenia waspiny w surowicy od stopnia leczenia astmy.

W grupie badanej ( $n=49$ ) nie stwierdzono różnicy stężenia waspiny w surowicy w grupie z astmą częściowo i źle kontrolowaną ( $ACT < 20$ ) oraz w grupie z astmą dobrze kontrolowaną ( $ACT \geq 20$ ). Zaobserwowano natomiast istotną statystycznie różnicę w średnim stężeniu waspiny w surowicy u kobiet i mężczyzn, w grupie z astmą częściowo i źle



kontrolowaną oraz w grupie z astmą dobrze kontrolowaną, z wyższymi stężeniami waspiny u kobiet w obu podgrupach ( $p=0,02$ ) (Ryc. 23).

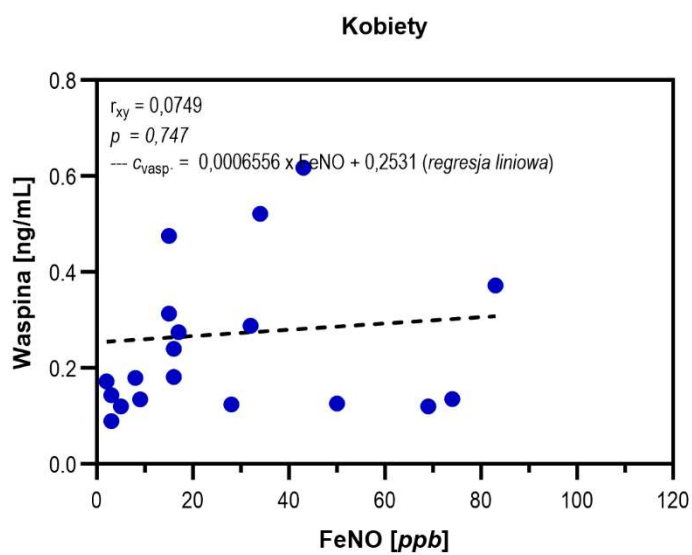
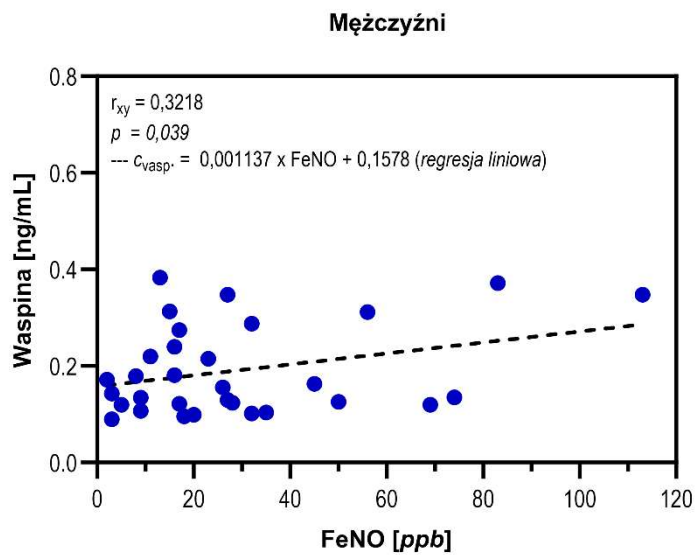


Zakres punktów odpowiadający astmie źle kontrolowanej, częściowo kontrolowanej i dobrze kontrolowanej, według GINA 2023 tj, odpowiednio: 5-15 punktów, 16-19 punktów i 20-25 punktów [8], (na potrzeby pracy, na Ryc. 23 połączono grupy 5-15 punktów i 16-19 punktów w grupę 5-19 punktów).

Ryc. 23. Zależność stężenia waspiny w surowicy od ACT (Asthma Control Test).

#### 4.3.4. Waspina a FeNO

Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy a FeNO w grupie mężczyzn ( $r=0,32$ ,  $p=0,039$ ), u kobiet nie obserwowano zależności stężenia waspiny od FeNO (Ryc.24).



Ryc. 24. Zależność stężenia waspiny w surowicy od FeNO (Fractional concentration of exhaled Nitric Oxide) w grupie mężczyzn i kobiet.

**Tabela 3.** Opisowa analiza statystyczna danych biochemicznych grupy badanej

		<b>n</b>	<b>średnia</b>	<b>mediana</b>	<b>minimum</b>	<b>maksimum</b>	<b>odch. std (SD)</b>
<b>Eozynofile</b> [kom./ $\mu$ L]	Ogółem	45	311,56	130,00	40,00	3880,00	583,73
	➤ kobiet	26	338,08	115,00	40,00	3880,00	748,69
	➤ mężczyzn	19	275,26	230,00	50,00	970,00	228,02
<b>Omentyna</b> [ng/mL]	Ogółem	71	439,93	418,40	187,09	1074,73	150,80
	➤ kobiet	40	465,09	459,65	187,09	1074,73	164,48
	➤ mężczyzn	31	407,47	387,89	194,70	695,90	126,34
<b>Waspina</b> [ng/mL]	Ogółem	49	0,25	0,16	0,09	1,02	0,20
	➤ kobiet	28	0,28	0,18	0,09	1,02	0,24
	➤ mężczyzn	21	0,21	0,16	0,10	0,46	0,11

## 5. Dyskusja

W dokumencie Global Initiative for Asthma (GINA) astma jest definiowana jako przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych, w której rozwój jest zaangażowanych wiele komórek układu immunologicznego oraz uwalnianych przez nie substancji [8]. Charakterystyczną cechą astmy jest heterogenność jej mechanizmów, a w konsekwencji różnorodność obrazów klinicznych tej choroby.

Aktualne badania nad astmą skupiają się na zdefiniowaniu jej poszczególnych fenotypów i endotypów oraz biomarkerów, które umożliwią ich identyfikację i w rezultacie pozwalają na spersonalizowanie leczenia astmy. Zaawansowane techniki badawcze, takie jak m.in. analiza sieci genetycznych, badania omiczne oraz techniki hodowli i identyfikacji mikrobiomu dróg oddechowych, umożliwiają identyfikację czynników egzo- i endogennych odpowiedzialnych za dysfunkcje immunologiczne, charakteryzujące różne typy astmy.

Prezentowana dysertacja poświęcona jest astmie związanej z zaburzeniami metabolicznymi, nadwagą i otyłością. Wyrazem uwzględnienia odrębności mechanizmów astmy z otyłością jest najnowszy podział reakcji nadwrażliwości i chorób alergicznych, w którym ten typ astmy został zakwalifikowany do odrębnego, VI typu poszerzonej nomenklatury reakcji nadwrażliwości klasycznego podziału Gella-Combsa [58]. Liczne obserwacje kliniczne wskazują na odmienny przebieg kliniczny astmy u osób z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI): częstsze występowanie u kobiet z astmą o „późnym początku”, skłonność do zaostrzeń wymagających leczenia systemowymi glikokortykosteroidami i hospitalizacji. Związek pomiędzy astmą a otyłością jest wieloczynnikowy. Oceniałam bezpośredni wpływ dwóch mediatorów tkanki tłuszczowej, omentyny i waspiny, na przewlekły proces zapalny dróg oddechowych toczący się w astmie. Zarówno omentyna jak i waspina są określane jako adipokiny przeciwzapalne. Obserwowane odbiegające od normy stężenia tych substancji w organizmie osób, u których rozwinął się przewlekły stan zapalny taki jak w przebiegu otyłości lub chorób alergicznych, mogą stanowić mechanizm kompensacyjny mający na celu zrównoważenie czynników nasilających stan zapalny. Każda z tych przeciwzapalnych adipokin jest inna pod względem struktury, funkcji i miejsc wychwytu, a mechanizmy ich działania nie zostały jeszcze do końca poznane. Ich zmieniona, wzmożona lub zmniejszona, produkcja może więc wynikać z wielu różnych czynników wewnątrzpochodnych; na przykład hormony płciowe, jak i zewnątrzpochodnych; stosowane leki. W związku z różnorodnością adipokin i ich funkcji oraz

odkrywaniem nowych substancji produkowanych przez tkankę tłuszczową podjęłam się zbadania dwóch adipokin o nie do końca jeszcze poznanych działaniach: omentyny i waspiny.

Hipoteza badawcza została oparta na danych dowodzących roli obu tych hormonów w różnych stanach chorobowych związanych z zaburzeniami metabolicznymi i toczącym się zapaleniem. Omentyna to adipokina, której aktywność wiąże się z metabolizmem glukozy, lipidów, procesami zapalnymi, nowotworowymi i neuroendokrynnymi. Obniżone stężenia omentyny w surowicy stwierdzono w cukrzycy t. 2, otyłości i zespole metabolicznym [99]. Monitorowanie stężenia omentyny w surowicy może być pomocne w ocenie aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) [168] oraz jako biomarkera raka piersi [134], a ocena stężenia omentyny w płynie opłucnowym – jako biomarkera złośliwego międzybłoniaka opłucnej [93]. Przedmiotem wielu badań była także waspina. Stwierdzono, że podwyższone stężenie waspiny w surowicy może służyć jako biomarker insulinooporności [90,153,154], cukrzycy t.2 [165] oraz aktywności colitis ulcerosa (CU) [164]. Powyższe obserwacje stanowiły przesłankę do oceny stężenia omentyny i waspiny w surowicy u pacjentów z astmą i towarzyszącą nadwagą lub otyłością.

Celem badania było sprawdzenie czy w astmie z towarzyszącą nadwagą lub otyłością występuje korelacja stężenia omentyny i waspiny z BMI. Drugim celem była ocena czy taką zależność można wykazać dla podgrup wyłonionych na podstawie płci, fenotypu astmy lub stopnia kontroli astmy.

W prezentowanej pracy nie wykazano związku między stężeniem omentyny i waspiny w surowicy wśród całej grupy badanych z astmą i otyłością/nadwagą, a BMI. Takiej zależności nie wykazano również w podgrupach kobiet i mężczyzn. Stężenie omentyny nie wykazywało korelacji z intensywnością leczenia farmakologicznego, kontrolą astmy czy jej etiologią w całej badanej grupie. Wyniki badania wskazują natomiast, że zarówno w astmie alergicznej jak i niealergicznej u kobiet z otyłością/nadwagą stężenie omentyny jest istotnie statystycznie wyższe niż u mężczyzn. Co więcej, w podgrupie kobiet wykazano wyższe niż u mężczyzn stężenie omentyny związane z intensywnością leczenia farmakologicznego tj. pomiędzy grupami pozostającymi na II-III stopniu jak i IV-V stopniu intensywności leczenia astmy, wg GINA.

Wyniki uzyskane dla drugiej z badanych adipokin, waspiny, wykazały, że w podgrupie kobiet nie ma zależności jej stężenia od endotypu astmy alergicznej i niealergicznej, natomiast

stężenie waspiny korelowało ze stopniem intensywności leczenia astmy; wykazano statystycznie istotne wyższe stężenia waspiny w astmie leczonej na stopniu II-III niż IV-V, wg GINA. W podgrupie mężczyzn stężenie waspiny w astmie alergicznej jest istotnie statycznie wyższe niż w astmie niealergicznej.

Podjmując dyskusję na temat pierwszego z uzyskanych wyników, braku zależności pomiędzy stężeniem omentyny i waspiny a zaburzeniami BMI u osób z astmą i otyłością lub nadwagą, trudno jest znaleźć punkt odniesienia do tego wyniku w publikacjach innych autorów. Próby oceny roli hormonów tkanki tłuszczowej w zapaleniu immunologicznym w astmie są nieliczne. Gruchala-Niedoszytko i wsp. zestawiając wyniki badań na temat roli hormonów tkanki tłuszczowej w astmie wskazywali na badania dotyczące leptyny, adiponektyny i rezystyny [179]. Nie wykazano jednoznacznego związku pomiędzy astmą a stężeniem tych adipokin w surowicy, sugeruje się jednak, że wpływ na ich wytwarzanie mogą mieć cytokiny i hormony płciowe. Natomiast dane na temat udziału omentyny w procesie zapalenia w astmie są bardzo skąpe. W jednym z badań wskazano na możliwość związku omentyny z zaostrzeniami astmy – wykazano wyższe stężenie omentyny w płwocinie u osób z zaostrzeniem astmy w porównaniu z osobami zdrowymi i osobami z astmą kontrolowaną [105]. Natomiast inne badanie stwierdzało niższe stężenie omentyny w surowicy w astmie ciężkiej i umiarkowanej niż u osób zdrowych (w obu grupach nie analizowano związku z BMI) [107]. W kilku publikacjach wykazano ujemną korelację między stężeniem omentyny a BMI zarówno u dorosłych [120,180,181], jak i u dzieci i nastolatków bez towarzyszącej astmy [182]. Natomiast dostępne są badania, które sugerują potencjalny związek między stężeniem omentyny, a płcią. De Souza Batista i wsp. [183] wykazali wyższe stężenia omentyny u kobiet niż u mężczyzn nieobciążonych astmą oraz większy zakres zmienności stężenia omentyny w stosunku do BMI u kobiet niż u mężczyzn. Dodatkowo praca ta potwierdziła obserwacje innych autorów mówiące o ujemnej korelacji stężenia omentyny z BMI.

Również dane na temat waspiny są nieliczne. Dotychczas publikowane badania dotyczące waspiny przeprowadzane były u pacjentów niechorujących na astmę. Pilarski i wsp. [184] w pracy opublikowanej w 2023 roku, wskazują na dodatnią korelację pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy a masą ciała, BMI, WHR, procentową zawartością tkanki tłuszczowej i masą tkanki tłuszczowej w organizmie. Badania Auguet i wsp. [185] wskazują, że wyższa ekspresja mRNA waspiny występuje zarówno w tkance tłuszczowej podskórnej jak i trzewnej u chorych z otyłością [185]. Inne badania podają, że wzrost stężenia waspiny w surowicy

następuje wraz ze zwiększeniem się masy tkanki tłuszczowej, a spadek stężenia waspiny w surowicy wraz z obniżeniem się zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [90,154,186]. Wykazano również wyższe stężenia waspiny w surowicy u kobiet niż u mężczyzn [186], zarówno w grupie z otyłością [187] jak i z prawidłową masą ciała [188].

Reasumując należy oczekiwać, że zależność pomiędzy stężeniami omentyny i waspiny wykracza poza prostą zależność astma - waga ciała - BMI. Aby udokumentować wzajemne związki należy z pewnością odnieść się do grup pacjentów reprezentujących poszczególne subpopulacje osób z astmą i być może mieć na uwadze współdziałanie innych parametrów metabolicznych lub immunologicznych wykraczających poza mechanizm zapalenia Th2-zależnego w astmie.

Wykazano szereg statystycznie istotnych różnic stężeń badanych adipokin w zależności od płci. Zauważono wyższe stężenia omentyny w podgrupie kobiet z astmą alergiczną lub z astmą niealergiczną w porównaniu do analogicznych podgrup mężczyzn. Podobne różnice wykazano pomiędzy podgrupą kobiet leczonych terapią II-III stopnia i terapią IV-V stopnia a odpowiednią grupą mężczyzn. Powyższe różnice mogą sugerować możliwość oddziaływania hormonów płciowych na mechanizmy regulujące zapalenie w astmie u osób z otyłością lub nadwagą. Udział żeńskich hormonów płciowych był wielokrotnie udokumentowany w astmie oraz chorobach z nadwrażliwości, zarówno IgE-zależnych jak i IgE-niezależnych [189]. Stwierdzono m. in. różnice w zachorowalności na choroby alergiczne w zależności od płci, a także wpływ żeńskich hormonów płciowych na przebieg astmy [189,190]. U kobiet jest wyższa częstość występowania astmy oraz innych chorób alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, alergia na leki czy alergia pokarmowa [189–193]. To zjawisko jest już zauważalne w okresie dojrzewania, tj. około 15-tego roku życia [189,190]. Analogiczne zależności obserwuje się, analizując częstość występowania uczuleń i proporcji uczuleń bezobjawowych klinicznie do objawowych. W dzieciństwie bezobjawowe uczulenie dotyczy przeważnie dziewcząt, natomiast u dorosłych kobiet obserwuje się częstsze uczulenie objawowe niż u dorosłych mężczyzn. Sugeruje to, że wysokie stężenie estrogenów u dojrzałych kobiet może wpływać na kliniczną ekspresję objawów uczulenia [190,194].

O wpływie żeńskich hormonów płciowych, a szczególnie ich wahań w przebiegu cyklu miesięczkowego, dowodzą również zaostrzenia astmy w okresie okołomenstruacyjnym oraz okołooowulacyjnym [192,195,196]. Natomiast mechanizm tych zjawisk i wpływ żeńskich hormonów płciowych na układ immunologiczny i układ oddechowy nie jest do końca poznany.

żeńskie hormony oddziałują poprzez swoje własne specyficzne receptory: receptor estrogenowy (ER- $\alpha$  lub ER- $\beta$ ) oraz receptor progesteronowy (PR-A lub PR-B). Wykazano, że wszystkie receptory steroidów płciowych, w tym estrogenów i progesteronu, ulegają ekspresji w tkance płucnej [197]. Ekspresję receptorów estrogenowych  $\alpha$  i  $\beta$  potwierdzono także na komórkach nabłonka oskrzeli. Hormony płciowe wpływają również na rzęski nabłonka oskrzeli, a receptory dla progesteronu są obecne na rzęskach komórek nabłonka dróg oddechowych zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [190]. Zarówno estrogeny, jak i progesteron mogą wpływać na przebieg astmy, co potwierdzają zmienne parametry płuc, liczba eozynofiliów w płwocinie oraz zmienność FeNO w zależności od fazy cyklu miesięczkowego i wspomnianego stosunku estrogenów do progesteronu [195]. Estrogeny powodują rozszerzenie naczyń i nasilenie stanu zapalnego poprzez ułatwienie dysocjacji tlenku azotu [192]. Stwierdzono, że FEV1 i FVC są najniższe w okresie okołooowulacyjnym cyklu, gdy poziomy estradiolu są wysokie [197]. Ponadto zaobserwowano zwiększoną nadreaktywność oskrzeli w okresie okołooowulacyjnym, a zwłaszcza w okresie okołomiesięczkowym [190,191], co wiązało się z częstszymi epizodami astmy [192,198]. Estrogeny mogą mieć wpływ na odpowiedź humoralną, reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego oraz na reakcje typu opóźnionego [198]. Estrogeny wzmacniają odporność humoralną i wspierają autoimmunizację [199], nasilają degranulację komórek tucznych [200]. Wyzwalanie objawów może wystąpić przy niższych dawkach alergenu w obecności estrogenów. Tak więc endogenne estrogeny mogą nasilać reaktywność alergiczną u kobiet, działając poprzez receptor estrogenowy alfa na komórkach tucznych. Może to wyjaśniać nasilenie reakcji alergicznych u kobiet w okresie menstruacji i ciąży, podczas leczenia antykoncepcyjnego i hormonalnej terapii zastępczej [198]. W przeciwieństwie do estrogenów, androgeny i progesteron fizjologicznie działają jako immunosupresory [201]. Androgeny promują odpowiedź immunologiczną Th1 charakteryzującą się produkcją IL-2, natomiast estrogeny i progesteron indukują odpowiedź immunologiczną Th2 charakteryzującą się produkcją IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13 [202]. Z uwagi na obecność receptorów dla hormonów płciowych na wielu różnych komórkach takich jak limfocyty, monocyty, eozynofile, bazofile, komórki tuczne, hormony płciowe wywierają ogromny wpływ na funkcjonowanie i aktywność komórek odpornościowych, powodując tym samym różnice międzyosobnicze w powstawaniu alergii, chorób autoimmunologicznych czy obronie przed chorobami [193].

Poza hormonami płciowymi także inne czynniki mogą wpływać na wytwarzanie adipokin. Dowodem na to są prace dotyczące adiponektyny, irisiny, leptyny, które wskazują,



że działanie regulujące wytwarzanie tych adipokin ma żywność bogata w polifenole, prebiotyki, probiotyki, 3-n wielonienasycone kwasy tłuszczowe (3-n PUFA) [203]. Istnieją badania dotyczące wpływu określonej diety w wybranych grupach chorych na stężenie adipokin we krwi. Przykładem może być badanie przeprowadzone przez Chyra i wsp. [204] dotyczące wpływu diety ketogenicznej u dzieci z padaczką lekooporną, w którym wykazano, że zastosowana dieta ketogeniczna znacząco podwyższała stężenie omentyny i obniżała stężenia waspiny w surowicy krwi w porównaniu do grupy dzieci chorych na epilepsję leczonych kwasem walproinowym oraz dzieci zdrowych, bez diety ketogenicznej [204]. Innym, ostatnio opublikowanym, badaniem potwierdzającym wpływ diety na stężenia adipokin jest badanie wpływu diety obfitującej w jednonienasycone (MUFA) i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA), tzw. post atoński (Athonian Orthodox Fasting, AOF) na stężenie omentyny i waspiny w surowicy krwi. Dieta atońska zwiększała stężenie omentyny i obniżała stężenie waspiny we krwi, co jest odwrotnością wahań stężeń tych adipokin w surowicy krwi w przebiegu otyłości i cukrzycy typu 2 [205]. Badania wskazują ponadto, że na produkcję adipokin wpływa mikrobiom, którego skład pozostaje zależny od diety. Niektóre bakterie mikroflory jelitowej mogą stymulować produkcję przeciwzapalnych adipokin, a w warunkach dysbiozy także prozapalnych [206].

Prezentowana praca wskazuje na istotny udział hormonów płciowych w regulowaniu surowicznych stężeń omentyny i waspiny w badanej grupie chorych na astmę z nadwagą/otyłością. Zatem omentyna i waspina mogłyby potencjalnie posłużyć do monitorowania przebiegu astmy w wyodrębnionych fenotypowo i pod względem płci podgrupach pacjentów. Taki aspekt zastosowania tych adipokin nie jest dotychczas omawiany w dostępnym piśmiennictwie. Konieczne są dalsze prospektywne badania dotyczące zależności stężeń omentyny i waspiny w wybranych grupach kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem etiologii i przebiegu astmy.

## 6. Ograniczenia pracy badawczej

Badanie było prowadzone jednośrodkowo na licznej grupie pacjentów, natomiast wyodrębnione podgrupy pod względem endotypu astmy, stopnia kontroli i leczenia astmy oraz płci były mniej liczne.

Badanie było prowadzone w czasie trwania pandemii COVID – 19, co znacznie utrudniało rekrutację pacjentów i wykonanie zaplanowanych procedur. Badania powodujące generowanie aerozolu od chorego, jak spirometria czy pomiar FeNO, należało wówczas ograniczyć do niezbędnego minimum. Wymuszone pandemią regulacje ograniczały także przyjęcia pacjentów do szpitala i poradni. Badanie miało ponadto zaplanowane ograniczone ramy czasowe.

Prezentowane badanie jest jednym z pierwszych analizujących zależności stężeń w surowicy omentyny i waspiny u chorych na astmę z nadwagą lub otyłością, co ograniczało możliwość porównania uzyskanych wyników do wyników innych badaczy.

## 7. Wnioski i perspektywy dalszych badań

1. U chorych z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę alergiczną lub niealergiczną wykazano istotne statycznie wyższe stężenie omentyny u kobiet niż u mężczyzn, a także wyższe stężenie omentyny u kobiet niż u mężczyzn w podgrupach leczonych na stopniu intensywności II-III i IV-V, wg GINA.
2. U kobiet z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę wykazano istotne statycznie wyższe stężenie waspiny w podgrupie leczonych na stopniu intensywności II-III, wg GINA w porównaniu z podgrupą leczonych na stopniu intensywności IV-V, wg GINA. Natomiast u mężczyzn z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę statycznie istotnie wyższe stężenie waspiny wykazano u chorujących na astmę alergiczną niż astmę niealergiczną.
3. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem zarówno omentyny jak również waspiny a FeNO w podgrupie mężczyzn.
4. Nie wykazano związku stężenia w surowicy omentyny i waspiny ze wskaźnikiem BMI, z endotypem alergicznym i niealergicznym astmy ani ze stopniem kontroli astmy i intensywności jej leczenia w całej badanej grupie.
5. Ponieważ stężenia omentyny i waspiny statycznie istotnie różniły się w badanych grupach kobiet i mężczyzn, wydaje się, że hormony płciowe mogą mieć wpływ na aktywność obu tych adipokin u chorych z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę.

W celu dokładniejszego określenia działania omentyny i waspiny w poszczególnych endotypach astmy potrzebne jest przeprowadzenie wielośrodkowego badania z monitorowaniem stężeń tych adipokin w dłuższym przedziale czasowym i odniesieniem ich do stopnia kontroli astmy, z uwzględnieniem stosowanej farmakoterapii, w tym leczenia biologicznego. Ponadto konieczne byłoby wyodrębnienie podgrup badanych pod względem płci i wieku.

## 8. Piśmiennictwo

- [1] European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Atlas of Asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013.
- [2] Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, i wsp. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- [3] WHO. Asthma 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed August 8, 2023).
- [4] Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, i wsp. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483–91. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08030483>.
- [5] Burney P, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–60. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07050954>.
- [6] Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Fałta E, Samel-Kowalik P, i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergol Pol - Polish J Allergol* 2014;1:10–8. <https://doi.org/10.1016/j.alergo.2014.03.008>.
- [7] Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gładysz U, i wsp. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:367–74.
- [8] GINA - Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf) (accessed August 8, 2023).
- [9] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69290-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69290-8).
- [10] Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, i wsp. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355–60.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>.

- [11] Panaszek B. Fenotypy i endotypy astmy oskrzelowej - implikacje diagnostyczne i terapeutyczne. *Int Rev Allergol Clin Immunol Fam Med* 2013;19:187–93.
- [12] Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021. *Glob Initiat Asthma* 2021. <https://ginasthma.org/>.
- [13] Małolepszy J. Patogeneza astmy oskrzelowej. In: Małolepszy J, editor. *Chor. alergiczne i astma. I*, Wrocław: Volumed; 1996, p. 161–9.
- [14] Kruszewski J, Kowalski M, Kulus. M, editors. *Standardy w alergologii: stanowiska paneli eksperckich Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. III*. Poznań: Termedia; 2019.
- [15] Szczeklik A, Gajewski P, editors. *Interna Szczeklika - mały podręcznik 2021/2022. XIII*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021.
- [16] Humbert M, Holgate S, Boulet L-P, Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* 2007;62. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01308.x>.
- [17] Bousquet J, Bourdin A, Demoly P. Do we need new asthma control tests? *Eur Respir J* 2014;44:1116–8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162014>.
- [18] Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, i wsp. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:290–300. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00050-8).
- [19] Sakula A. Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax* 1986;41:503–7. <https://doi.org/10.1136/thx.41.7.503>.
- [20] Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960;13:27–33. <https://doi.org/10.1136/jcp.13.1.27>.
- [21] Huber HL. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922;30:689. <https://doi.org/10.1001/archinte.1922.00110120002001>.
- [22] Persson CG, Svensson C, Greiff L, Anderson M, Wollmer P, Alkner U, i wsp. The use of the nose to study the inflammatory response of the respiratory tract. *Thorax* 1992;47:993–1000. <https://doi.org/10.1136/thx.47.12.993>.

- [23] Djukanović R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, i  
wsp. Mucosal Inflammation in Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434–57.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.2.434>.
- [24] WHO Expert Committee on Chronic Cor Pulmonale & World Health Organization.  
Chronic cor pulmonale : report of an Expert Committee (meeting held in Geneva from  
10 to 15 October 1960). 1961.
- [25] Ebert RH. Respiratory diseases. *J Am Med Assoc* 1962;182:292.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1962.03050420068019>.
- [26] Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 1991  
(EPR-1). 1991.
- [27] Droszcz W, editor. *Astma oskrzelowa. II*. Warszawa: PZWL; 1995.
- [28] Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease:  
The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity* 2019;27:7–9.  
<https://doi.org/10.1002/oby.22378>.
- [29] Żelechowska P, Agier J, Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E. Mast cells participate  
in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. *Obes Rev* 2018;19:686–97.  
<https://doi.org/10.1111/obr.12670>.
- [30] World Health Organization. Obesity and overweight 2021. [https://www.who.int/news-  
room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight) (accessed August 8, 2023).
- [31] Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. *Curr  
Obes Rep* 2017;6:389–96. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0283-6>.
- [32] Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The Role of Adipose Tissue and Adipokines in  
Obesity-Related Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm* 2010;2010:1–19.  
<https://doi.org/10.1155/2010/802078>.
- [33] World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO  
expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. World Health Organization; 2011.
- [34] Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J  
Gen Med* 2010;3:335–43. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S11926>.
- [35] World Health Organization. Obesity 2021. <https://www.who.int/news-room/facts-in->

- pictures/detail/6-facts-on-obesity (accessed August 8, 2023).
- [36] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. 2023.
- [37] Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796 1874) the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23:47–51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm517>.
- [38] Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72:694–701. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>.
- [39] Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res* 2018;148:648–58. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1777\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1777_18).
- [40] Mohammed MS, Sendra S, Lloret J, Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity. *J Healthc Eng* 2018;2018:1–21. <https://doi.org/10.1155/2018/1564748>.
- [41] Durnin J V, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77–97. <https://doi.org/10.1079/bjn19740060>.
- [42] Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)* 2014;14:10895–928. <https://doi.org/10.3390/s140610895>.
- [43] Vague J. Sexual differentiation; Factor determining forms of obesity. *Presse Med* 1947;55:339.
- [44] Edwards DAW. Observations on the distribution of subcutaneous fat. *Clin Sci* 1950;9:259–70.
- [45] Brožek J, Keys A. The Evaluation of Leanness-Fatness in Man: Norms and Interrelationships. *Br J Nutr* 1951;5:194–206. <https://doi.org/10.1079/BJN19510025>.
- [46] Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0·5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23:247–69. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000144>.
- [47] WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. vol. 854. 1995.

- [48] WHO. The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response. Copenhagen PP - Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2007.
- [49] Kullberg J, Brandberg J, Angelhed J-E, Frimmel H, Bergelin E, Strid L, i wsp. Whole-body adipose tissue analysis: comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 2009;82:123–30. <https://doi.org/10.1259/bjr/80083156>.
- [50] Thomas EL, Bell JD. Influence of undersampling on magnetic resonance imaging measurements of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes* 2003;27:211–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.802229>.
- [51] Mohammed MS, Sendra S, Lloret J, Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity. *J Healthc Eng* 2018;2018:1564748. <https://doi.org/10.1155/2018/1564748>.
- [52] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, i wsp. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430–53. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.09.012>.
- [53] Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, i wsp. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity* 2011;19:1083–9. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.38>.
- [54] Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:26. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-5-26>.
- [55] Mazidi M, Kengne A-P, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J Diabetes Complications* 2018;32:266–70. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007>.
- [56] Wehr E, Gruber H-J, Giuliani A, Möller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. The Lipid Accumulation Product Is Associated with Impaired Glucose Tolerance in PCOS Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E986–90. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0031>.
- [57] World Health Organization. Noncommunicable diseases 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>



(accessed August 8, 2023).

- [58] Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, del Giacco S, i wsp. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78:2851–74. <https://doi.org/10.1111/all.15889>.
- [59] Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:685–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.011>.
- [60] Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747–59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03863.x>.
- [61] Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DYM. Body Mass and Glucocorticoid Response in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-076OC>.
- [62] Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet L-P. Obesity and Asthma. *Chest* 2008;134:317–23. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2959>.
- [63] van Veen IH, ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008;63:570–4. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01597.x>.
- [64] Sutherland TJT, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, i wsp. The Association between Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:469–75. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-301OC>.
- [65] Todd DC, Armstrong S, D’Silva L, Allen CJ, Hargreave FE, Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1049–54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02748.x>.
- [66] de Winter–de Groot KM, van der Ent CK, Prins I, Tersmette JM, Uiterwaal CSPM. Exhaled nitric oxide: The missing link between asthma and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:419–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.025>.
- [67] Barros R, Moreira A, Fonseca J, Moreira P, Fernandes L, Deoliveira J, i wsp. Obesity and airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1501–2.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.027>.
- [68] Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:507-511.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.024>.
- [69] Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.004>.
- [70] Dixon AE, Shade DM, Cohen RI, Skloot GS, Holbrook JT, Smith LJ, i wsp. Effect of Obesity on Clinical Presentation and Response to Treatment in Asthma. *J Asthma* 2006;43:553–8. <https://doi.org/10.1080/02770900600859123>.
- [71] McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, i wsp. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:634–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.029>.
- [72] Jones RL, Nzekwu M-MU. The Effects of Body Mass Index on Lung Volumes. *Chest* 2006;130:827–33. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.827>.
- [73] Wang L-Y, Cerny FJ, Kufel TJ, Grant BJB. Simulated Obesity-Related Changes in Lung Volume Increases Airway Responsiveness in Lean, Nonasthmatic Subjects. *Chest* 2006;130:834–40. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.834>.
- [74] Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet L-P, McIvor RA, FitzGerald JM, Hernandez P, i wsp. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *Can Med Assoc J* 2008;179:1121–31. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081332>.
- [75] van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn G-JM, Mannaerts GH, Njo TL, Taube C, i wsp. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med* 2013;107:1356–64. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.007>.
- [76] Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021;21:46. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01024-9>.
- [77] Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875–80. <https://doi.org/10.1038/nature05487>.
- [78] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* (80- )

- 1993;259:87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>.
- [79] Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2010;2010:802078. <https://doi.org/10.1155/2010/802078>.
- [80] Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009;54:1847–56. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0585-3>.
- [81] Wang C. Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): the good. *Mediators Inflamm* 2014;2014:978463. <https://doi.org/10.1155/2014/978463>.
- [82] Vitseva OI, Tanriverdi K, Tchkonina TT, Kirkland JL, McDonnell ME, Apovian CM, i wsp. Inducible Toll-like receptor and NF-kappaB regulatory pathway expression in human adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:932–7. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.25>.
- [83] Ghanim H, Mohanty P, Deopurkar R, Sia CL, Korzeniewski K, Abuaysheh S, i wsp. Acute modulation of toll-like receptors by insulin. *Diabetes Care* 2008;31:1827–31. <https://doi.org/10.2337/dc08-0561>.
- [84] Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S17-21. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802494>.
- [85] Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005;1732:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.bbaexp.2005.11.005>.
- [86] Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:759–62. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9513>.
- [87] Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, Pray J, Wu H-B, Hansen BC, i wsp. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1253-61. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00572.2004>.

- [88] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;408:339–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.04.039>.
- [89] Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- $\alpha$ -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2012;686:116–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.04.033>.
- [90] Wang C. Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI): The Good. *Mediators Inflamm* 2014;2014:1–15. <https://doi.org/10.1155/2014/978463>.
- [91] Yi L, Cheng D, Zhang K, Huo X, Mo Y, Shi H, i wsp. Intelectin contributes to allergen-induced IL-25, IL-33, and TSLP expression and type 2 response in asthma and atopic dermatitis. *Mucosal Immunol* 2017;10:1491–503. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.10>.
- [92] Kuperman DA, Lewis CC, Woodruff PG, Rodriguez MW, Yang YH, Dolganov GM, i wsp. Dissecting asthma using focused transgenic modeling and functional genomics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:305–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.024>.
- [93] Zhou Y, Zhang B, Hao C, Huang X, Li X, Huang Y, i wsp. Omentin-A Novel Adipokine in Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci* 2017;19. <https://doi.org/10.3390/ijms19010073>.
- [94] Zhang Y-Y, Zhou L-M. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol* 2013;698:137–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.016>.
- [95] Binti Kamaruddin NA, Fong LY, Tan JJ, Abdullah MNH, Singh Cheema M, Bin Yakop F, i wsp. Cytoprotective Role of Omentin Against Oxidative Stress-Induced Vascular Endothelial Cells Injury. *Molecules* 2020;25. <https://doi.org/10.3390/molecules25112534>.
- [96] Hiramatsu-Ito M, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kanemura N, Kambara T, i wsp. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res* 2016;110:107–17. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv282>.

- [97] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;393:668–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.053>.
- [98] Kazama K, Okada M, Yamawaki H. A novel adipocytokine, omentin, inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell migration through antioxidative mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H1714-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00048.2014>.
- [99] Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Compr Physiol* 2017;7:765–81. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160043>.
- [100] Wang L-X, Zhang S-X, Wu H-J, Rong X-L, Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol* 2019;106:345–58. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU1018-378RR>.
- [101] Watanabe K, Watanabe R, Konii H, Shirai R, Sato K, Matsuyama T-A, i wsp. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis†. *Cardiovasc Res* 2016;110:118–28. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw016>.
- [102] Rao S-S, Hu Y, Xie P-L, Cao J, Wang Z-X, Liu J-H, i wsp. Omentin-1 prevents inflammation-induced osteoporosis by downregulating the pro-inflammatory cytokines. *Bone Res* 2018;6:9. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0012-0>.
- [103] Barth S, Klein P, Horbach T, Dötsch J, Rauh M, Rascher W, i wsp. Expression of neuropeptide Y, omentin and visfatin in visceral and subcutaneous adipose tissues in humans: relation to endocrine and clinical parameters. *Obes Facts* 2010;3:245–51. <https://doi.org/10.1159/000319508>.
- [104] de Souza Batista CM, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, Yu D-Z, Pray J, i wsp. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655–61. <https://doi.org/10.2337/db06-1506>.
- [105] Kerr SC, Carrington SD, Oscarson S, Gallagher ME, Solon M, Yuan S, i wsp. Intelectin-1 is a prominent protein constituent of pathologic mucus associated with eosinophilic airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1005–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2220LE>.

- [106] Pemberton AD, Rose-Zerilli MJ, Holloway JW, Gray RD, Holgate ST. A single-nucleotide polymorphism in intelectin 1 is associated with increased asthma risk. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1033–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.037>.
- [107] Zhou Q, Fu Y, Hu L, Li Q, Jin M, Jiang E. Relationship of circulating chemerin and omentin levels with Th17 and Th9 cell immune responses in patients with asthma. *J Asthma* 2018;55:579–87. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1355378>.
- [108] Zhao Y, Yang J, Gao Y-D, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:297–307. <https://doi.org/10.1159/000250438>.
- [109] Venkatesan P. GOLD report: 2022 update. *Lancet Respir Med* 2022;10:e20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00561-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00561-0).
- [110] Qi D, Tang X, He J, Wang D, Zhao Y, Deng W, i wsp. Omentin protects against LPS-induced ARDS through suppressing pulmonary inflammation and promoting endothelial barrier via an Akt/eNOS-dependent mechanism. *Cell Death Dis* 2016;7:e2360. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.265>.
- [111] Wang Q, Feng X, Zhou C, Li P, Kang J. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Ann Clin Biochem* 2013;50:230–5. <https://doi.org/10.1177/0004563212473275>.
- [112] Rothermel J, Lass N, Barth A, Reinehr T. Link between omentin-1, obesity and insulin resistance in children: Findings from a longitudinal intervention study. *Pediatr Obes* 2020;15:e12605. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12605>.
- [113] Senolt L, Polanská M, Filková M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, i wsp. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1410–1. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.119735>.
- [114] Waluga M, Kukla M, Kotulski R, Zorniak M, Boryczka G, Kajor M, i wsp. Omentin, vaspin and irisin in chronic liver diseases. *J Physiol Pharmacol* 2019;70. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.2.11>.
- [115] Carolan BJ, Harvey B-G, De BP, Vanni H, Crystal RG. Decreased expression of intelectin 1 in the human airway epithelium of smokers compared to nonsmokers. *J Immunol* 2008;181:5760–7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5760>.

- [116] Ochman M, Maruszewski M, Wojarski J, Żegleń S, Karolak W, Stanjek-Cichoracka A, i wsp. Serum Levels of Visfatin, Omentin and Irisin in Patients with End-Stage Lung Disease Before and After Lung Transplantation. *Ann Transplant* 2017;22:761–8. <https://doi.org/10.12659/aot.904994>.
- [117] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1552–9. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.351>.
- [118] Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, i wsp. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512>.
- [119] Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1327–35. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s4078>.
- [120] Lis I, Pelczyńska M, Miller-Kasprzak E, Kujawska-Łuczak M, Mądry E, Bogdański P. Association of serum omentin concentration with anthropometric, physiological, and biochemical parameters in obese individuals. *Nutrition* 2020;79–80:110866. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110866>.
- [121] Li S, Xue J, Hong P. Relationships between serum omentin-1 concentration, body composition and physical activity levels in older women. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25020. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025020>.
- [122] Biscetti F, Nardella E, Rando MM, Cecchini AL, Angelini F, Cina A, i wsp. Association between omentin-1 and major cardiovascular events after lower extremity endovascular revascularization in diabetic patients: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:170. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01151-z>.
- [123] Zhong X, Zhang H, Tan H, Zhou Y, Liu F, Chen F, i wsp. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:873–8. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.26>.
- [124] Chen Q, Shang X, Yuan M, Liang L, Zhong X. Effect of atorvastatin on serum omentin-1 in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2017;28:44–51. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000435>.

- [125] Çelik M, Nar R, Nar G, Sökmen E, Günver G. Serum omentin-1 levels in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2021;35:290–5. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00420-4>.
- [126] Du Y, Ji Q, Cai L, Huang F, Lai Y, Liu Y, i wsp. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:90. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0406-5>.
- [127] Gundogdu G, Gundogdu K, Miloglu FD, Tascı SY. A New Perspective on the Relation Between Obesity and Knee Osteoarthritis: Omentin. *Curr Rheumatol Rev* 2020;16:324–31. <https://doi.org/10.2174/1573397116666191226122801>.
- [128] Xu L, Zhu G, Wang L, Wang D, Jiang X. Synovial fluid omentin-1 levels are inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *J Investig Med* 2012;60:583–6. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31824443cb>.
- [129] Can Sandikci S, Omma A, Yucel C, Omma T. Is there a relationship between serum omentin level and acute phase response in patients with familial Mediterranean fever? *Clin Rheumatol* 2021;40:669–74. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05249-3>.
- [130] Bekaert M, Ouwens DM, Hörbelt T, Van de Velde F, Fahlbusch P, Herzfeld de Wiza D, i wsp. Reduced expression of chemerin in visceral adipose tissue associates with hepatic steatosis in patients with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:2544–52. <https://doi.org/10.1002/oby.21674>.
- [131] Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, Assadi M, Aminian A, Keramati MR, i wsp. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine* 2013;62:81–5. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.02.012>.
- [132] Uyeturk U, Alcelik A, Aktas G, Tekce BK. Post-treatment plasma omentin levels in patients with stage III colon carcinoma. *J BUON* 2014;19:681–5.
- [133] Karabulut S, Afsar CU, Karabulut M, Alis H, Bozkurt MA, Aydogan F, i wsp. Clinical significance of serum omentin-1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma. *BBA Clin* 2016;6:138–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.10.002>.
- [134] Tahmasebpour N, Hosseinpour Feizi MA, Ziamajidi N, Pouladi N, Montazeri V, Farhadian M, i wsp. Association of Omentin-1 with Oxidative Stress and Clinical Significances in Patients with Breast Cancer. *Adv Pharm Bull* 2020;10:106–13.



- <https://doi.org/10.15171/apb.2020.013>.
- [135] Shen X-D, Zhang L, Che H, Zhang Y-Y, Yang C, Zhou J, i wsp. Circulating levels of adipocytokine omentin-1 in patients with renal cell cancer. *Cytokine* 2016;77:50–5. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.09.004>.
- [136] Uyeturk U, Sarıcı H, Kim Tekce B, Eroglu M, Kemahlı E, Uyeturk U, i wsp. Serum omentin level in patients with prostate cancer. *Med Oncol* 2014;31:923. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0923-6>.
- [137] Zheng L, Weng M, Qi M, Qi T, Tong L, Hou X, i wsp. Aberrant expression of intelectin-1 in gastric cancer: its relationship with clinicopathological features and prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:163–72. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1088-8>.
- [138] Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:327–33. <https://doi.org/10.1517/13543784.17.3.327>.
- [139] Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci* 2014;20:299–306. <https://doi.org/10.1002/psc.2621>.
- [140] Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Vaspin prevents TNF- $\alpha$ -induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF- $\kappa$ B and PKC $\theta$  activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Res* 2011;64:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.06.001>.
- [141] Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1673–90. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2001.1419>.
- [142] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Seol SM, Kim YM, Lee Y La, i wsp. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;413:264–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.08.083>.
- [143] Wang J, Chen Z, Guan Z. Vaspin deficiency failed to promote the proliferation of BMSCs in osteoarthritis. *Int J Rheum Dis* 2021;24:90–5. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14010>.
- [144] Lin Y, Zhuang J, Li H, Zhu G, Zhou S, Li W, i wsp. Vaspin attenuates the progression

- of atherosclerosis by inhibiting ER stress-induced macrophage apoptosis in apoE<sup>-/-</sup> mice. *Mol Med Rep* 2016;13:1509–16. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4708>.
- [145] Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, i wsp. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:10610–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504703102>.
- [146] Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, i wsp. Vaspin gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:430–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.039>.
- [147] Klötting N, Kovacs P, Kern M, Heiker JT, Fasshauer M, Schön MR, i wsp. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia* 2011;54:1819–23. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2137-1>.
- [148] Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, i wsp. Vaspin Is an Adipokine Ameliorating ER Stress in Obesity as a Ligand for Cell-Surface GRP78/MTJ-1 Complex. *Diabetes* 2012;61:2823–32. <https://doi.org/10.2337/db12-0232>.
- [149] Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez J, i wsp. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci* 2017;18:1770. <https://doi.org/10.3390/ijms18081770>.
- [150] Nicholson T, Church C, Baker DJ, Jones SW. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *J Inflamm* 2018;15:9. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0185-8>.
- [151] Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, i wsp. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:430–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.039>.
- [152] Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescenti A, i wsp. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet* 2011;12:60.

<https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-60>.

- [153] Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, i wsp. A Novel Adipocytokine, Visceral Adipose Tissue-derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin), and Obesity. *J Int Med Res* 2008;36:625–9.  
<https://doi.org/10.1177/147323000803600402>.
- [154] Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang JH, Kim KS, Song YS, i wsp. Effects of Weight Reduction on Serum Vaspin Concentrations in Obese Subjects: Modification by Insulin Resistance. *Obesity* 2010;18:2105–10. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.60>.
- [155] Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klöting N, i wsp. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2009;204:262–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.028>.
- [156] Kadoglou NPE, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, Fotiadis G, Theofilogiannakos EK, Kottas G, i wsp. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease—Kozani study. *Clin Chim Acta* 2011;412:48–52.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.09.012>.
- [157] Zhang B, Peng W, Li H, Lu Y, Zhuang J, Wang K, i wsp. Plasma vaspin concentrations are decreased in acute coronary syndrome, but unchanged in patients without coronary lesions. *Clin Biochem* 2013;46:1520–5.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.028>.
- [158] Zhang B, Peng W, Wang K, Li H, Xu Y. Vaspin as a Prognostic Marker in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ* 2016;25:257–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.07.001>.
- [159] Kadoglou NPE, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, i wsp. Impact of atorvastatin on serum vaspin levels in hypercholesterolemic patients with moderate cardiovascular risk. *Regul Pept* 2011;170:57–61.  
<https://doi.org/10.1016/j.regpep.2011.05.008>.
- [160] Ozgen M, Koca SS, Dagli N, Balin M, Ustundag B, Isik A. Serum Adiponectin and Vaspin Levels in Rheumatoid Arthritis. *Arch Med Res* 2010;41:457–63.  
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.08.012>.
- [161] Kukla M, Zwirska-Korcza K, Hartleb M, Waluga M, Chwist A, Kajor M, i wsp.

- Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:235–42. <https://doi.org/10.3109/00365520903443852>.
- [162] Waluga M, Kukla M, Żorniak M, Grabiec M, Kajor M, Dyaczyński M, i wsp. Vaspin mRNA levels in the liver of morbidly obese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Pol J Pathol* 2017;68:128–37. <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.69688>.
- [163] Kiskac M, Zorlu M, Akkoyunlu ME, Kilic E, Karatoprak C, Cakirca M, i wsp. Vaspin and lipocalin-2 levels in severe obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2014;6:720–5. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.17>.
- [164] Morisaki T, Takeshima F, Fukuda H, Matsushima K, Akazawa Y, Yamaguchi N, i wsp. High serum vaspin concentrations in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2014;59:315–21. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2905-5>.
- [165] Yang W, Li Y, Tian T, Wang L. Serum Vaspin Concentration in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Differing Body Mass Index: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int* 2017;2017:1–7. <https://doi.org/10.1155/2017/4875026>.
- [166] Zengi S, Zengi O, Kirankaya A, Kucuk SH, Kutanis EE, Yigit O. Serum omentin-1 levels in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32:247–51. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0231>.
- [167] Buyukinan M, Atar M, Can U, Pirgon O, Guzelant A, Deniz I. The Association Between Serum Vaspin and Omentin-1 Levels in Obese Children with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16:76–81. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0133>.
- [168] Cantarini L, Simonini G, Fioravanti A, Generoso M, Bacarelli MR, Dini E, i wsp. Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopathic arthritis, and relation to disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:1044–8.
- [169] Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, Tapan S, Meral C, Abaci A. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:325–8. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.03.008>.
- [170] Yin C, Hu W, Wang M, Xiao Y. The role of the adipocytokines vaspin and visfatin in vascular endothelial function and insulin resistance in obese children. *BMC Endocr*

- Disord 2019;19:127. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0452-6>.
- [171] GINA - Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Glob Strateg Asthma Manag Prev 2018. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2> (accessed August 8, 2023).
- [172] World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. WHO Geneva 1999. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66040/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (accessed February 4, 2024).
- [173] Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, i wsp. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e70–88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
- [174] Tomalak W, Antczak A, Boros P, Czajkowska-Malinowska M, Franczuk M, Gondorowicz K, i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. 2004.
- [175] World Health Organization. Mean BMI (kg/m<sup>2</sup>) (age-standardized estimate) 2016. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-bmi-\(kg-m-2\)-\(age-standardized-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-bmi-(kg-m-2)-(age-standardized-estimate)) (accessed August 15, 2023).
- [176] World Health Organisation. Obesity. WHO Geneva 2008.
- [177] Polskie Towarzystwo Zwalczenia Chorób Alergicznych. Test Kontroli Astmy ACT 2023. [http://www.ptzca.pl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=55&Itemid=82](http://www.ptzca.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=55&Itemid=82) (accessed August 10, 2023).
- [178] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, i wsp. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Fe NO) for Clinical Applications. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:602–15. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
- [179] Gruchała-Niedoszytko M, Małgorzewicz S, Niedoszytko M, Gnacińska M, Jassem E. The influence of obesity on inflammation and clinical symptoms in asthma. Adv Med Sci 2013;58:15–21. <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0082-y>.

- [180] Choi J-H, Rhee E-J, Kim K-H, Woo H-Y, Lee W-Y, Sung K-C. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011;165:789–96. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0375>.
- [181] Li XP, Zeng S, Wang M, Wu XP, Liao EY. Relationships between serum omentin-1, body fat mass and bone mineral density in healthy Chinese male adults in Changsha area. *J Endocrinol Invest* 2014;37:991–1000. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0140-3>.
- [182] Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low Omentin-1 Levels Are Related with Clinical and Metabolic Parameters in Obese Children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:595–600. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355338>.
- [183] de Souza Batista CM, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, Yu D-Z, Pray J, i wsp. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes* 2007;56:1655–61. <https://doi.org/10.2337/db06-1506>.
- [184] Pilarski Ł, Pelczyńska M, Koperska A, Seraszek-Jaros A, Szulińska M, Bogdański P. Association of Serum Vaspin Concentration with Metabolic Disorders in Obese Individuals. *Biomolecules* 2023;13:508. <https://doi.org/10.3390/biom13030508>.
- [185] Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescenti A, i wsp. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet* 2011;12:60. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-60>.
- [186] Youn B-S, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song E-S, i wsp. Serum Vaspin Concentrations in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2008;57:372–7. <https://doi.org/10.2337/db07-1045>.
- [187] Moradi S, Mirzaei K, Abdurahman AA, Keshavarz SA, Hossein-nezhad A. Mediatory effect of circulating vaspin on resting metabolic rate in obese individuals. *Eur J Nutr* 2016;55:1297–305. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0948-4>.
- [188] von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, i wsp. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol* 2010;162:507–13. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0737>.

- [189] Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008;63:1418–27. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x>.
- [190] Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:92–9. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32835a6dd6>.
- [191] Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T, i wsp. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland – the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:757–62. <https://doi.org/10.17219/acem/37238>.
- [192] Nittner-Marszalska M, Dor-Wojnarowska A, Wolańczyk-Mędrala A, Rosner-Tenerowicz A, Zimmer M, Dobek J, i wsp. Studying allergic inflammation and spirometry over menstrual cycles in well-controlled asthmatic women: Changes in progesterone and estradiol affect neither FENO levels nor lung function. *Nitric Oxide* 2018;75:95–100. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.02.005>.
- [193] Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Gender aspects in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:249–55. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000529>.
- [194] Dor-Wojnarowska A, Liebhart J, Miecielica J, Rabski M, Fal A, Samoliński B, i wsp. The Impact of Sex and Age on the Prevalence of Clinically Relevant Sensitization and Asymptomatic Sensitization in the General Population. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017;65:253–61. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0425-7>.
- [195] Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:488–94. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.016>.
- [196] Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, Maldonado Perez JA, Alvarez Gutierrez FJ, Ignacio Garcia JM, Vazquez Oliva R, i wsp. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. *Eur Respir J* 2010;35:980–6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00045109>.
- [197] Tam A, Morrish D, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SP, Sin DD. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health* 2011;11:24. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-11-24>.
- [198] Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy*

- 2008;63:610–5. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01645.x>.
- [199] Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, i wsp. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:538–47. <https://doi.org/10.1196/annals.1386.043>.
- [200] Zaitsu M, Narita S-I, Lambert KC, Grady JJ, Estes DM, Curran EM, i wsp. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor- $\alpha$  and calcium influx. *Mol Immunol* 2007;44:1977–85. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.09.030>.
- [201] Cutolo M, Wilder RL. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:825–39. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70171-X](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70171-X).
- [202] Kelly C, Gangur V. Sex Disparity in Food Allergy: Evidence from the PubMed Database. *J Allergy* 2009;2009:1–7. <https://doi.org/10.1155/2009/159845>.
- [203] Senesi P, Luzi L, Terruzzi I. Adipokines, Myokines, and Cardiokines: The Role of Nutritional Interventions. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21218372>.
- [204] Chyra M, Roczniak W, Świętochowska E, Dudzińska M, Oświęcimska J. The Effect of the Ketogenic Diet on Adiponectin, Omentin and Vaspin in Children with Drug-Resistant Epilepsy. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14030479>.
- [205] Karras SN, Koufakis T, Popovic DS, Adamidou L, Karalazou P, Thisiadou K, i wsp. A Mediterranean Eating Pattern Combining Energy and Time-Restricted Eating Improves Vaspin and Omentin Concentrations Compared to Intermittent Fasting in Overweight Individuals. *Nutrients* 2023;15. <https://doi.org/10.3390/nu15245058>.
- [206] Huang YJ, Porsche C, Kozik AJ, Lynch S V. Microbiome–Immune Interactions in Allergy and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2244–51. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.038>.



## 9. Streszczenie pracy doktorskiej

### Wstęp

Astma jest chorobą o globalnym zasięgu, obejmującą ponad 250 milionów chorych w każdym wieku. Stałą cechą astmy jest przewlekłe zapalenie w drogach oddechowych. Drugą cechą astmy jest jej heterogenność wynikająca z licznych endotypów i fenotypów astmy, które mogą się na siebie nakładać i zmieniać przebieg choroby. Fenotyp astmy związanej z otyłością charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem zaostrzeń i gorszą odpowiedzią na leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami, co powoduje trudności w uzyskaniu kontroli astmy.

Otyłość osiągnęła rozmiary ogólnoświatowej epidemii. Szacuje się, że choroba dotyczy aż około 2,5 miliarda dorosłych. Otyłość może znacząco wpływać na mechanikę oddychania powodując zmniejszenie natężonej pojemności życiowej (FVC), wydechowej objętości rezerwowej (ERV) i natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1).

Komórki tkanki tłuszczowej uwalniają bioaktywne substancje, zwane adipokinami, które powodują powstanie tzw. „niskiego stopnia stanu zapalnego” w otyłości. Dwie spośród adipokin, omentyna i waspina, wydają się szczególnie istotne. Wykazano, że ich stężenia w surowicy i tkankach ulegają zmianom w przebiegu różnych chorób o podłożu zapalnym. Wiadomo, że na wytwarzanie omentyny i waspiny mogą mieć wpływ hormony płciowe, natomiast dokładna funkcja i mechanizm ich działania nie zostały jak dotąd poznane. Potencjalnie, omentyna i waspina mogą zmieniać aktywność zapalenia toczącego się w drogach oddechowych w astmie oskrzelowej. Badania dotyczące omentyny u osób chorujących na astmę są bardzo nieliczne, a waspina nie była badana w tej grupie chorych.

### Cel pracy

Celem pierwszorzędowym pracy była ocena przydatności omentyny i waspiny jako biomarkerów ciężkości astmy u chorych z nadwagą lub otyłością.

Celami drugorzędowymi było ocenienie, czy w astmie z towarzyszącą nadwagą lub otyłością występuje zależność stężenia omentyny i waspiny:

- 6) od wybranych parametrów antropometrycznych pacjentów z grupy badanej,
- 7) od etiologii astmy,
- 8) od stopnia kontroli astmy,
- 9) od stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu,

10) od płci.

### **Material i metody**

Badanie przeprowadzono w grupie 71 chorych (40 kobiet, 31 mężczyzn) w wieku 21-89 lat, leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu lub w poradni przyklinicznej.

Kryteria włączenia do badania:

- nadwaga lub otyłość ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), wg WHO
- astma oskrzelowa rozpoznana wg kryteriów GINA 2018,[171] co najmniej 18 miesięcy przed włączeniem do badania,
- leczenie co najmniej II stopnia wg GINA 2018

Kryteria wyłączenia z badania:

- ostre infekcje bakteryjne i wirusowe, w okresie 7 dni przed włączeniem do badania,
- cukrzyca typu 1 lub typu 2, rozpoznana wg zaleceń WHO,
- inne niż astma przewlekłe, niekontrolowane choroby zapalne,
- zaburzenia psychiczne utrudniające współpracę i kontakt z pacjentem,
- kobiety w ciąży lub podczas karmienia piersią.

W grupie badanej (n=71) oceniano:

- BMI, wyodrębniono podgrupy z nadwagą (n=42) i podgrupy z otyłością (n=29), oceniono obwód talii i współczynnik WHR
- skład ciała metodą bioimpedancji elektrycznej (n=46),
- intensywność leczenia farmakologicznego astmy, wg GINA 2018: zakwalifikowano pacjentów do stopnia II (n=5), stopnia III (n=13) i stopnia IV (n=25), stopnia V (n=28) kontroli astmy,
- spirometrię: ze względu na parametr FEV1 pacjentów kwalifikowano na grupę z  $FEV1 \geq 70\%$  (n=51) i  $FEV1 < 70\%$  (n=20),
- test kontroli astmy (ACT): wyodrębniono grupy z dobrą kontrolą astmy (20-25 punktów) (n=26), częściową kontrolą astmy (16-19 punktów) (n=14), złą kontrolą astmy (5-15 punktów) (n=31),

- eozynofilię obwodową: na podstawie liczby eozynofilów we krwi obwodowej pacjentów (n=51) zakwalifikowano do grupy <150 liczby eozynofilów/mikrolitr krwi obwodowej (n=27),  $\geq 150 < 300$  liczby eozynofilów/mikrolitr krwi obwodowej (n=11),  $\geq 300$  liczby eozynofilów/mikrolitr krwi obwodowej (n=13),
- FeNO, oznaczono w grupie (n=37) badanych z nadwagą lub otyłością, ze względu na wartość FeNO podzielono pacjentów na grupę FeNO <20 ppb (n=18) oraz grupę FeNO  $\geq 20$  ppb (n=19),
- występowanie atopii: na podstawie analizy wywiadu chorobowego od pacjentów i wyników badań testów prick lub/i alergenowo swoistych IgE w kierunku przynajmniej dwudziestu powszechnych aeroalergenów. Oceniono istotność kliniczną stwierdzanych uczuleń w wywoływaniu objawów astmy. Na tej podstawie podzielono pacjentów na grupę z astmą alergiczną (n=45), niealergiczną (n=26).

### Metody statystyczne

W tabelach zbiorczych dane liczbowe podano jako wartości średnie, maksima, minima, liczba prób (n), odchylenie standardowe (SD) oraz mediany. Ocenę prawdopodobieństwa rozkładu zmiennych liczbowych do rozkładu normalnego wykonano przy użyciu testu Kolmogorov-Smirnov. W części zmiennych nie potwierdzono podobieństwa do rozkładu normalnego. Wartości zostały porównane między podanymi grupami przy użyciu testu parametrycznego Pearsona, nieparametrycznego U Manna-Whitney'a oraz testu istotności dla dwóch średnich (*paired t test*). Współzależność pomiędzy zmiennymi oceniono korelacją rang Spearmana. Do analizy statystycznej i przygotowania wykresów wykorzystano oprogramowanie GraphPad Prism 10.02 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Istotność statystyczną ustalono przy wartości  $p < 0,05$ .

### Wyniki

Badaną grupę liczniej reprezentowały kobiety niż mężczyźni, mediana wieku kobiet wynosiła 60 lat, mężczyzn 59 lat. W grupie badanej zaobserwowano istotną statycznie korelację stężenia eozynofilów z FeNO ( $r=0,07$ ,  $p<0,0001$ ).

#### Omentyna

Nie wykazano istotnych statycznie korelacji pomiędzy stężeniami omentyny w surowicy badanych a wskaźnikiem  $25 \leq \text{BMI} < 30$  vs  $\text{BMI} \geq 30$  zarówno w całej grupie badanej (n=71) jak

i w podgrupach kobiet (n=40) i mężczyzn (n=31), ani pomiędzy płcią. Mediana stężenia omentyny u kobiet wynosiła 459,65 ng/ml, u mężczyzn 387,89 ng/ml.

Stężenie omentyny było wyższe ( $p=0,02$ ) u kobiet niż u mężczyzn zarówno w grupie astmy alergicznej (481,9 ng/ml *versus* 407,5 ng/ml), jak i niealergicznej (445,8 ng/ml *versus* 375,6 ng/ml), czego nie zaobserwowano w całej grupie badanej.

Stężenie omentyny było wyższe u kobiet niż u mężczyzn zarówno w II-III stopniu leczenia astmy (454,6 ng/ml *versus* 394,8 ng/ml,  $p=0,02$ ) jak i IV-V stopniu leczenia astmy (468,6 ng/ml *versus* 411,9 ng/ml,  $p=0,02$ ).

Nie zaobserwowano różnicy w stężeniu omentyny w surowicy w grupach z różnym stopniem kontroli astmy, ani korelacji stężenia omentyny w surowicy a FEV1% wn., zarówno w całej grupie badanej (n=71) jak i w podgrupie kobiet, ani w podgrupie mężczyzn. Istotną statystycznie dodatnią korelację stężenia omentyny w surowicy a FeNO wykazano w podgrupie mężczyzn ( $r=0,54$ ,  $p=0,034$ ).

#### Waspina

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy badanych a wskaźnikiem  $25 \leq \text{BMI} < 30$  *versus*  $\text{BMI} \geq 30$  w grupie badanej (n=49) jak w podgrupie kobiet (n=28) i podgrupie mężczyzn (n=21), ani pomiędzy płcią. Mediana stężenia waspiny u kobiet wynosiła 0,18 ng/ml, u mężczyzn 0,16 ng/ml.

Wykazano istotne statystycznie niższe stężenia waspiny w surowicy w astmie niealergicznej niż alergicznej w podgrupie mężczyzn (n=21,  $p=0,04$ ), natomiast nie stwierdzono takiej zależności w podgrupie kobiet (n=28).

Stwierdzono istotne statystycznie niższe stężenie waspiny w surowicy u kobiet z astmą na IV-V stopniu leczenia w porównaniu do kobiet z astmą na II-III stopniu leczenia ( $p=0,0365$ ).

W grupie badanej (n=49) nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w stężeniu waspiny w surowicy pomiędzy chorymi z astmą częściowo i źle kontrolowaną (ACT < 20) oraz z astmą dobrze kontrolowaną (ACT ≥ 20). Natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę w stężeniu waspiny w surowicy pomiędzy podgrupami kobiet i mężczyzn z astmą częściowo i źle kontrolowaną a z astmą dobrze kontrolowaną.

Zaobserwowano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy a FeNO w podgrupie mężczyzn ( $r=0,32$ ,  $p=0,039$ ).

## **Wnioski**

1. U chorych z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę alergiczną lub niealergiczną wykazano istotnie statycznie wyższe stężenie omentyny u kobiet niż u mężczyzn, a także wyższe stężenie omentyny u kobiet niż u mężczyzn w podgrupach leczonych na stopniu intensywności II-III i IV-V, wg GINA.
2. U kobiet z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę wykazano istotnie statycznie wyższe stężenie waspiny w podgrupie leczonych na stopniu intensywności II-III, wg GINA w porównaniu z podgrupą leczonych na stopniu intensywności IV-V, wg GINA. Natomiast u mężczyzn z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę statycznie istotnie wyższe stężenie waspiny wykazano u chorujących na astmę alergiczną niż astmę niealergiczną.
3. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem zarówno omentyny jak również waspiny a FeNO w podgrupie mężczyzn.
4. Nie wykazano związku stężenia w surowicy omentyny i waspiny ze wskaźnikiem BMI, z endotypem alergicznym i niealergicznym astmy ani ze stopniem kontroli astmy i intensywności jej leczenia w całej badanej grupie.
5. Ponieważ stężenia omentyny i waspiny statystycznie istotnie różniły się w badanych grupach kobiet i mężczyzn, wydaje się, że hormony płciowe mogą mieć wpływ na aktywność obu tych adipokin u chorych z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę.

## **Summary**

### **Introduction**

Asthma is a global disease affecting over 250 million people of all ages. An even feature of asthma is chronic inflammation in the airways. Another asthma feature is its heterogeneity resulting from numerous asthma endotypes and phenotypes, which may overlap and change the course of the disease. The obesity-associated asthma phenotype is characterized by an increased risk of exacerbations and a worse response to treatment with inhaled glucocorticoids, which makes it difficult to achieve asthma control.

Obesity has reached global epidemic proportions. It is estimated that the disease affects approximately 2.5 billion adults. Obesity can significantly impact breathing mechanics, resulting in reduced forced vital capacity (FVC), expiratory reserve volume (ERV), and forced expiratory volume in one second (FEV1).

Adipose tissue cells release bioactive substances called adipokines, which result in the so-called “low-grade inflammation” in obesity. Two of the adipokines, omentin and vaspin, appear to be particularly important. It has been shown that their concentrations in serum and tissues change in various inflammatory diseases. It is known that the production of omentin and vaspin can be influenced by sex hormones, but their exact function and mechanism of action have not yet been elucidated. Potentially, omentin and vaspin may change the activity of inflammation in the airways in bronchial asthma. There are very few studies on omentin in people with asthma, and vaspin has not been studied in this group of patients.

### **Aim of the study**

The primary aim of the study was to evaluate the usefulness of omentin and vaspin as biomarkers of asthma severity in overweight or obese patients.

The secondary aim of the study were to evaluate whether omentin and vaspin concentrations are dependent in asthma with associated overweight or obesity:

- 1) on selected anthropometric parameters of patients in the study group,
- 2) on the etiology of asthma,
- 3) on the degree of asthma control,
- 4) on the concentration of nitric oxide in exhaled air,
- 5) on gender.

### **Material and methods**

The study was conducted in a group of 71 asthmatic patients (40 women, 31 men), aged 21-89 years, treated at the Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology of the Medical University of Wrocław or at the outpatient clinic.

Inclusion criteria for the study:

- overweight or obese (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), according to WHO
- bronchial asthma diagnosed according to GINA 2018 criteria, at least 18 months before study inclusion,
- treatment of at least grade II according to GINA 2018

Exclusion criteria comprise:

- acute bacterial and viral infections, within 7 days prior to study inclusion,
- type 1 or type 2 diabetes, diagnosed according to WHO recommendations,
- chronic uncontrolled inflammatory diseases other than asthma,
- mental disorders that make cooperation and contact with the patient difficult,
- women who are pregnant or breastfeeding.

The study group (n=71) was evaluated:

- BMI, overweight subgroups (n=42), and obese subgroups (n=29) were separated, and waist circumference and WHR were assessed
- body composition by electrical bioimpedance method (n=46),
- intensity of pharmacological treatment of asthma, according to GINA 2018: patients were classified into grade II (n=5), grade III (n=13), grade IV (n=25), and grade V (n=28) asthma control,
- spirometry: due to FEV1 parameter, patients were classified into group with FEV1  $\geq 70\%$  (n=51) and FEV1  $< 70\%$  (n=20),
- asthma control test (ACT): based on the score obtained, patients were classified into the group with good asthma control (20-25 points) (n=26), partial asthma control (16-19 points) (n=14), and poor asthma control (5-15 points) (n=31),
- peripheral eosinophilia: based on the number of eosinophils in peripheral blood, patients (n=51) were classified into  $< 150$  number of eosinophils/microliter of peripheral blood (n=27),  $\geq 150 < 300$  number of eosinophils/microliter of peripheral blood (n=11), and  $\geq 300$  number of eosinophils/microliter of peripheral blood (n=13),
- FeNO was determined in a group (n=37) of overweight or obese subjects, due to FeNO value, patients were split into FeNO  $< 20$  ppb group (n=18) and FeNO  $\geq 20$  ppb group (n=19),

- the prevalence of atopy: based on analysis of patients' medical history and prick and/or allergen-specific IgE test results for at least twenty common aeroallergens. The clinical significance of the allergens found to cause asthma symptoms was assessed. On this basis, patients were divided into allergic asthma (n=45), and non-allergic asthma (n=26).

### Statistical methods

In summary tables, numerical data are presented as mean values, maxima, minima, number of trials (n), standard deviation (SD), and medians. Assessment of the probability of the distribution of numerical variables to a normal distribution was performed using the Kolmogorov-Smirnov test. In some of the variables, similarity to the normal distribution was not confirmed. Values were compared between the reported groups using Pearson's parametric test, Mann-Whitney's non-parametric U test, and *paired t-test* for significance for two means. Interdependence between variables was assessed by Spearman's rank correlation. GraphPad Prism 10.02 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) was used for statistical analysis and chart preparation. Statistical significance was determined at  $p < 0.05$ .

### Results

The study group was dominated by women than men, the median age of women was 60 years, and men - 59 years. In the study group, a statistically significant correlation between eosinophil concentration and FeNO was observed ( $r=0.07$ ,  $p<0.0001$ ).

#### Omentin

There were no statistically significant correlations between omentin serum concentrations in the subjects and  $25 \leq \text{BMI} < 30$  versus  $\text{BMI} \geq 30$ , both in the entire study group (n=71) and in the subgroups of women (n=40) and men (n=31), nor between the genders. The median omentin concentration in women was 459.65 ng/ml and in men 387.89 ng/ml.

Omentin concentration was higher ( $p=0.02$ ) in women than in men both in the allergic (481.9 ng/ml versus 407.5 ng/ml) and non-allergic (445.8 ng/ml versus 375.6 ng/ml) groups. However, this was not observed in the entire study group.



Omentin concentration was higher in women than in men both in asthma treatment stages II-III (454.6 ng/ml *versus* 394.8 ng/ml,  $p=0.02$ ) and stages IV-V (468, 6 ng/ml *versus* 411.9 ng/ml,  $p=0,02$ ).

There was no difference in the serum omentin concentration in groups with different degrees of asthma control, nor a correlation between the serum omentin concentration and FEV1% in the whole study group ( $n=71$ ) and in the women's subgroup, as well as in the men's subgroup. A statistically significant positive correlation between omentin concentration in serum and FeNO was demonstrated in the group of men ( $r=0.54$ ,  $p=0.034$ ).

There was no difference in the serum omentin concentration in groups with different steps of asthma control, nor a correlation between the serum omentin concentration and FEV1% in the entire study group ( $n=71$ ) as well as between females and males subgroups. A statistically significant positive correlation between omentin concentration in serum and FeNO was demonstrated in the male subgroup ( $r=0.54$ ,  $p=0.034$ ).

#### Vaspin

There were no statistically significant correlations between serum vaspin concentration in the subjects and  $25 \leq \text{BMI} < 30$  *versus*  $\text{BMI} \geq 30$  in the study group ( $n=49$ ) or in the subgroup of women ( $n=28$ ) and the subgroup of men ( $n=21$ ), nor between genders. The median vaspin concentrations in females and males were 0.18 ng/ml and 0.16 ng/ml, respectively.

Serum vaspin concentrations were found significantly lower in non-allergic than allergic men ( $n=21$ ,  $p=0.04$ ), while no such relationship was found in the subgroup of women ( $n=28$ ).

A statistically significant lower concentration of vaspin in serum was found in women with asthma at treatment stages IV-V as compared to the ones at treatment stages II-III ( $p=0.0365$ ).

In the study group ( $n=49$ ), there was no statistically significant difference in serum vaspin concentration between patients with partially or poorly controlled asthma ( $\text{ACT} < 20$ ) and well-controlled asthma ( $\text{ACT} \geq 20$ ). In contrast, a statistically significant difference was found in the concentration of vaspin in serum between the subgroups of women and men with partially or poorly controlled asthma and those with well-controlled asthma.

A statistically significant positive correlation was observed between serum vaspin concentration and FeNO in the subgroup of men ( $r=0.32$ ,  $p=0.039$ ).

### **Conclusions**

- 1) Overweight or obese patients with allergic or non-allergic asthma showed statistically significant higher omentin concentrations in women than in men, as well as higher omentin concentrations in women than in men in subgroups treated at intensity levels II-III and IV-V, according to GINA.
- 2) Overweight or obese women with asthma showed statistically significant higher vaspin concentrations in the subgroup treated at intensity levels II-III, according to GINA, compared to the subgroup treated at GINA intensity levels IV-V. In contrast, statistically significantly higher concentrations of vaspin were shown in overweight or obese men with asthma compared to non-allergic asthma.
- 3) There were positive correlations between omentin as well as vaspin concentrations and FeNO in the male subgroup.
- 4) There was no association of serum omentin and vaspin concentrations with BMI, with allergic and non-allergic asthma endotype, or with the degree of asthma control and intensity of asthma treatment in the entire study group.
- 5) Since the concentrations of omentin and vaspin were statistically significantly different in the male and female groups studied, it appears that sex hormones may affect the activity of both these adipokines in overweight or obese asthmatic patients.

## 10. Załączniki

### Załącznik nr 1.

1

KOMISJA BIOETYCZNA  
przy  
Uniwersytecie Medycznym  
we Wrocławiu  
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCŁAW

#### OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 196/2019

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski, prof. nadzw. (endokrynologia, diabetologia)  
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)  
dr Henryk Kaczowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)  
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)  
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)  
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód, prof. nadzw. (duchowny)  
mgr Luiza Müller (prawo)  
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)  
dr hab. Leszek Szenborn, prof. nadzw. (pediatria, choroby zakaźne)  
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)  
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)  
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel  
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)  
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem  
prof. dr hab. Jana Kornafela ( ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej,  
po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Rola adipokin, omentyny-1 i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości  
i przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością”

zgłoszonym przez **lek. Joannę Radzik-Zajac** zatrudnioną w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu pod nadzorem dr hab. Wojciecha Barga **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej

Wrocław, dnia 5 marca 2019 r.

BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KOMISJA BIOETYCZNA  
przewodzący  
prof. dr hab. Jan Kornafel

## Załącznik nr 2

**Lek. Joanna Radzik-Zajac**

.....  
stopień naukowy,  
imię i nazwisko badacza

Tytuł projektu badawczego :

**„Rola adipokin, omentyny-1 i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością”**

### OŚWIADCZENIE BADACZA

zobowiązanie do uzyskania świadomej zgody osoby dorosłej

Niniejszym oświadczam, że wszystkie osoby objęte powyższym projektem badawczym (lub ich przedstawiciele ustawowi) zostaną przed przystąpieniem do badań poinformowane o ich celu i sposobie przeprowadzenia, a także wynikających z udziału w badaniach ewentualnych korzyściach i związanym z nim ryzyku oraz o dobrowolności uczestnictwa oraz możliwości odstąpienia od udziału w badaniach w dowolnym czasie a także o sposobie gromadzenia i przetwarzania danych osobowych.

Włączone do badań zostaną wyłącznie osoby, które przed przystąpieniem do badań wyrażą na to pisemną zgodę.

.....

Wrocław, dn. .... r.

INFORMACJA O SPOSOBIE  
GROMADZENIA I PRZETWARZANIA DANYCH OSOBOWYCH

Tytuł badania **Rola adipokin, omentyny-1 i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością**  
Imię i nazwisko badacza **Joanna Radzik-Zajac**

**KLAUZULA INFORMACYJNA.**

Zgodnie z art. 13 Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 (Ogólne Rozporządzenie o Ochronie Danych osobowych – RODO) informuję, że:

1. Administratorem Pana/i danych osobowych jest Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu z siedzibą we Wrocławiu, ul. Pasteura 1
2. Administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym można się kontaktować w sprawach przetwarzania danych osobowych pod adresem e-mail: ....., tel.....
3. Pani/Pana dane osobowe przetwarzane będą w celu realizacji projektu badawczego **jw.** w (Katedra/Klinika /Zakład) Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu szczegółowo opisanym w dokumencie „Informacja o badaniu”(zał. wzór nr 1).
4. Podstawą prawną przetwarzania Pani/Pana danych jest art. 6 ust.1 lit. a ogólnego rozporządzenia o ochronie danych osobowych z dnia 27 kwietnia 2016 r.
5. Administrator nie udostępnia Pani/Pana danych osobowych żadnym odbiorcom z wyjątkiem, gdy obowiązek taki wynika z przepisów prawa powszechnie obowiązującego lub umowy\* zawartej przez Administratora.
6. Administrator może powierzyć innemu podmiotowi, w drodze umowy\* zawartej na piśmie, przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych w imieniu administratora.
7. Dane osobowe będą przechowywane przez czas trwania badania oraz pełnego opracowania i wykorzystania jego wyników.
8. Ma Pani/Pan prawo do żądania:
  - o dostępu do treści swoich danych osobowych
  - o sprostowania swoich danych osobowych
  - o usunięcia swoich danych osobowych
  - o ograniczenia ich przetwarzania
  - o wniesienia sprzeciwu wobec przetwarzania.
9. Posiada Pani/Pan prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych, w przypadku podejrzenia, że dane osobowe są przetwarzane z naruszeniem przepisów prawa.
10. Cofnięcie zgody na przetwarzanie Pani/Pan danych osobowych pozostanie bez wpływu na zgodność z prawem przetwarzania tych danych, którego dokonano na podstawie zgody przed jej cofnięciem.
11. Podanie danych osobowych jest dobrowolne.
12. Decyzje nie będą podejmowane w sposób zautomatyzowany, nie będzie Pani/Pan podlegała/i profilowaniu. \_\_\_\_\_

\*wpisać podmioty, z którymi takie umowy/ porozumienia zostały zawarte

.....  
podpis badanego

**OŚWIADCZENIE BADANEGO**

- zgodna przetwarzanie danych

Nazwisko i imię osoby badanej.....

.....Lat.....

Adres:.....

.....

**Temat badań:**

„Rola adipokin, omentyny-1 i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością”

Niniejszym oświadczam, że wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w zakresie niezbędnym do realizacji projektu badawczego, w którym biorę udział.

.....  
podpis badacza

.....  
podpis badanego

....., data .....

INFORMACJA O UBEZPIECZENIU BADANIA

Nazwisko i imię osoby badanej.....

lat.....

Adres:.....

Temat badań: „**Rola adipokin, omentyny-1 i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością**”.

Niniejszym oświadczam, że zostałam/em poinformowana/y o ubezpieczeniu mojego udziału w badaniu wyżej wymienionym, zawartym w ubezpieczeniu działalności naukowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Przyjmuję tę informację.

.....  
podpis badacza

.....  
podpis badanego

....., data .....



FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

Tytuł badania „Rola adipokin, omentyny-1 i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością”  
Imię i nazwisko badacza **Joanna Radzik-Zajac**

1. Potwierdzam, że zapoznałam/em się z:
  - „Informacją o badaniu” (wzór 1)
  - „Informacją o sposobie gromadzenia i przetwarzania danych osobowych” (wzór 2)
  - „Informacją o ubezpieczeniu” (wzór 3)

**i wyrażam zgodę na udział w badaniu.**

2. Miałam/em możliwość zadawania pytań oraz że udzielono mi niezbędnych odpowiedzi i wyjaśnień.
3. Jestem świadoma/y zagrożeń i korzyści związanych z udziałem w badaniu.
4. Rozumiem, że mój udział jest dobrowolny oraz że mogę się wycofać z udziału w badaniu w dowolnym momencie bez podania przyczyny.
5. **Wyrażam zgodę**, by dla kontroli poprawności wykonania projektu badawczego przedstawiciele krajowych, zagranicznych lub międzynarodowych instytucji nadzorujących badanie, mieli wgląd w moje dane osobowe oraz dokumentację medyczną (dane dotyczące mego stanu zdrowia) pod warunkiem, że są oni związani z badaniem.
6. **Wyrażam zgodę na przetwarzanie danych** w tym badaniu zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE).
7. **Zgadzam się** na przekazanie moich anonimowych danych do innych krajów, zarówno w obrębie Europy jak i poza nią.

Wiem, że przyszłości wyniki niniejszego projektu badawczego posłużą do przygotowania publikacji naukowych, a dane w nich dostępne będą użyte jedynie w postaci anonimowej.

.....  
imię i nazwisko badacza

.....  
**imię i nazwisko badanego**

.....  
data, podpis badacza

.....  
**data, podpis badanego**

---

**Test Kontroli Astmy ACT**

---

**1. Pytanie**

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni Pana/i astma powstrzymywała Pana/nią od wykonywania zwykłych czynności w pracy, w szkole/na uczelni lub w domu?

1. zawsze
2. bardzo często
3. czasami
4. rzadko
5. wcale

**2. Pytanie**

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni miał/a Pan/i duszności?

1. częściej niż raz dziennie
2. raz dziennie
3. 3 do 6 razy w tygodniu
4. raz lub dwa razy w tygodniu
5. wcale

**3.pytanie**

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni budził/a się Pan/i w nocy lub rano, wcześniej niż zwykle, z powodu objawów związanych z astmą (np. świszczący oddech, kaszel, duszności, ucisk lub ból w klatce piersiowej)?

---

**Test Kontroli Astmy ACT**

---

1. 4 noce w tygodniu lub częściej
2. 2 do 3 noce w tygodniu
3. raz w tygodniu
4. raz lub dwa
5. wcale

**4. Pytanie**

Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni używał/a Pan/i doraźnie szybko działającego leku doraźnego?

1. 3 razy dziennie lub częściej
2. 1 lub dwa razy dziennie
3. 2 lub 3 razy dziennie
4. raz w tygodniu
5. wcale

**5. Pytanie**

Jak ocenił/a/by Pan/i swoją kontrolę nad astmą w ciągu ostatnich 4 tygodni?

1. w ogóle nie kontrolowana
2. słabo kontrolowana
3. umiarkowanie kontrolowana
4. dobrze kontrolowana
5. w pełni kontrolowana