

Lipemia poposiłkowa u mężczyzn z hiperlipemią i nadciśnieniem tętniczym

Postprandial lipemia in hyperlipemic men with arterial hypertension

Summary

Background Mechanisms of differential postprandial lipemia in various diseases need explanation. The aim of this study was to evaluate standardized meal-induced lipemia in hyperlipemic men diagnosed with arterial hypertension (AH). The effect of hypolipemic therapy on the serum postprandial lipids and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) concentration was also analysed.

Materials and methods In 60 normolipemic, normotensive, and 36 hyperlipemic, hypertensive men, and 34 hyperlipemic, normotensive men fasting and postprandial (induced by standardized rich-fat meal included 100 g fat) lipids, apolipoproteins A and B and hsCRP were determined. The impact of 6- or 12-weekly therapy with simvastatin (20 mg/day) or fenofibrate (267 mg/day) on measured parameters was determined in hyperlipemic men. Serum lipids were determined using routine methods, apolipoproteins A and B by immunoturbidimetric, and hsCRP by immunonefelometric method.

Results In hypercholesterolemic men, independently on arterial hypertension existence, meal-induced lipemia changes (Δ TG) were greater ($p < 0.001$) than in normotonic and normolipemic men (in control group). However, in hypertriglyceridemic men coexistence of hyperlipemia with AH was associated with low, comparable to controls, postprandial lipemia. Hypolipemic therapy with statin or fibrate reduced fasting lipids and postprandial Δ TG.

Conclusion The coexistence of arterial hypertension with hypertriglyceridemia is associated with decreased postprandial lipemia. The most probable cause of this phenomenon is the beneficial hypotonic drugs effect, acting i.e. through peroxysome proliferator activator receptors (PPARs) stimulation.

key words: postprandial lipemia, hyperlipemia, arterial hypertension

Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 1, pages 66–73.

Wstęp

Lipemia poposiłkowa jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [1, 2]. Jest związana z podwyższeniem we krwi stężenia egzogennych kwasów tłuszczowych i zewnątrz- oraz wewnątrzpochodnych trójglicerydów, a także ze zwiększoną aktywnością zapalną [3, 4]. Indukowane posiłkiem zmiany stężenia lipidów mogą utrzymywać się do 12 godzin po posiłku, jakkolwiek po spożyciu standaryzowanego posiłku wysokotłuszczowego szczyt zmian przypada na 3.–4. godzinę [5]. U osób z zespołem metabolicznym, hiperlipemią lub cukrzycą typu 2 lipemia poposiłkowa mierzona jako bezwzględny przyrost trójglicerydów osiąga większe wartości niż u osób zdrowych [6–9]. Zwiększona lipemia poposiłkowa może być istotnym czynnikiem ryzyka rezydualnego, tj. ryzyka sercowo-naczyniowego, u tych osób, u których utrzymuje się aterogenna dyslipidemia (hipertrójglicydemia, niedobór HDL i obecność małych, gęstych LDL). Ryzyko może się zwiększać nawet

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Anna Skoczyńska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: (71) 784 25 22, faks: (71) 327 09 54
e-mail: annaskoc@ak.am.wroc.pl



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

wówczas, gdy inne zaburzenia (cukrzyca regulacyjna, nadciśnienie tętnicze) są kontrolowane w sposób zadowalający.

U pacjentów z zespołem metabolicznym lub cukrzycą typu 2 aterogenna dyslipidemia zazwyczaj współistnieje z nadciśnieniem tętniczym. Zmniejszenie masy ciała u tych osób prowadzi do obniżenia stężenia trójglicerydów, jak również redukcji ciśnienia tętniczego. Do mechanizmów odpowiedzialnych za hipertrójglicerydemię należą: oporność na insulinę, niedobór HDL, zmniejszenie ekspresji lub aktywności receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPARs), zmodyfikowane działanie lipaz (głównie lipazy lipoproteinowej) i zaburzenia funkcji śródbłonka. Wszystkie te zmiany, indukowane przez zewnątrzpochodne kwasy tłuszczowe, mogą prowadzić do wzrostu napięcia w ścianie naczyń krwionośnych [10, 11]. Wiadomo na przykład, że w komórkach AR42J ligand PPAR gamma hamuje aktywację NFkappaB poprzez hamowanie aktywacji kinazy NFkappaB. Z kolei w komórkach śródbłonka aktywne PPAR alfa hamują stymulowane trombiną wytwarzanie endoteliny-1 poprzez hamowanie toru sygnalizacyjnego AP-1 [11]. Istnieją więc teoretyczne przesłanki wskazujące na zmiany lipemii poposiłkowej u osób z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie w przypadku współistniejących zaburzeń lipidowych.

Celem badania było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy nadciśnienie tętnicze występujące u osób z rozpoznaniem hiperlipemii jest związane ze zmianami w poposiłkowym metabolizmie lipidów. Lipemii poposiłkową indukowaną u tych osób odnoszono więc do poposiłkowych zmian lipidów w grupie pacjentów z hiperlipemią bez nadciśnienia tętniczego oraz w grupie osób z normotensją i prawidłowym lipidogramem.

Materiał i metody

Grupy badanych

Lipemii poposiłkową indukowano standaryzowanym posiłkiem u 36 mężczyzn w wieku od 39 do 66 lat (średnio $51 \pm 6,7$ roku) z hiperlipemią i nadciśnieniem tętniczym (NT), u 34 mężczyzn w wieku 49 ± 11 lat z hiperlipemią bez nadciśnienia (HB) oraz u 60 normotensyjnych mężczyzn w wieku 45 ± 11 lat z normolipemią (w grupie kontrolnej). Nadciśnienie tętnicze zdiagnozowane jako pierwotne było dobrze kontrolowane przy zastosowaniu leków hipotensyjnych z grupy inhibitorów ACE (46% badanych), beta-adrenolityków (33%), diuretyków (16%),

antagonistów jonów wapnia (13%) i leków blokujących receptor AT1 (9%), stosowanych w różnych kombinacjach i w różnych dawkach. Skuteczność leczenia hipotensyjnego potwierdzono na podstawie 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ładunek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego był mniejszy od 20%) lub wielokrotnych i rejestrowanych pomiarów domowych (wartości ciśnienia nie przekraczały 140/90 mm Hg). Kryteriami wykluczającymi były schorzenia wątroby, nerek, tarczycy, cukrzyca, choroby zapalne i nowotworowe. W grupie mężczyzn z NT były 23 osoby z hipercholesterolemią (zdefiniowaną przez *National Cholesterol Education Programme*, [NCEP] jako stężenie cholesterolu na czczo > 200 mg/dl) i 13 z hipertrójglicerydemią (zdefiniowaną przez NCEP jako stężenie TG na czczo > 200 mg/dl). Grupa osób z bezobjawową hiperlipemią obejmowała 19 pacjentów z hipercholesterolemią i 15 chorych z hipertrójglicerydemią. Żaden z mężczyzn z hiperlipemią przez ostatnich 6 tygodni nie przyjmował leków hipolipemizujących (hiperlipemii rozpoznano po raz pierwszy lub w leczeniu stosowano tylko dietę albo pacjenci zarzucili farmakoterapię).

Charakterystykę wyjściową badanych w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli I.

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology* oraz Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC/PTK) z 2007 roku pacjenci z hipercholesterolemią rozpoczęli leczenie statyną jako lekiem pierwszego rzutu (klasa zaleceń Ia), natomiast pacjenci z hipertrójglicerydemią rozpoczęli terapię fibratem (klasa zaleceń IIb). Zastosowano simwastatinę w dawce dobowej 20 mg i/lub fenofibrat w dawce 267 mg na dobę. Nie obserwowano klinicznych ani biochemicznych objawów niepożądanego działania preparatów.

Poza badaniem przedmiotowym u każdego z mężczyzn wykonywano oznaczenia biochemiczne w próbkach krwi pobieranych na czczo i po posiłku: 1) na początku badania; 2) po 6 tygodniach; 3) po 12 tygodniach farmakoterapii. Oznaczenia wykonano także we krwi pobieranej na czczo i po posiłku u mężczyzn z grupy kontrolnej.

Każdorazowo próbki krwi pobierano 12 godzin po ostatnim posiłku oraz 3 godziny po spożyciu standaryzowanego posiłku wysokotłuszczowego (100 g tłuszczu, 1500 kcal). Skład tłuszczów określony metodą chromatografii gazowej był następujący: 41,4% stanowił kwas oleinowy, 24,7% — palmitynowy, 16,7% — stearynowy, 8,8% — linolowy i 9,4% — inne kwasy.

Wszyscy mężczyźni wyrazili zgodę na przeprowadzenie badania, które spełniało wymogi Deklara-

Tabela I. Dane wyjściowe charakteryzujące grupę mężczyzn z hiperlipemią i nadciśnieniem, hiperlipemią bez nadciśnienia i grupę kontrolną (normolipemiczną i normotensyjną). W procentach podano odsetek palaczy papierosów**Table I.** Baseline characteristics of hyperlipemic men with arterial hypertension, hyperlipemic men without arterial hypertension, and control subjects (normolipemic and normotensive men). Smokers are given as a percent

NT/palenie (%)	Typ hiperlipemii	BMI kg/m ³	CHOL-C [mg/dl]	TG [mg/dl]	LDL-C [mg/dl]	HDL-C [mg/dl]
TAK/50	HCH (n = 23)	30 ± 7	233 ± 30 ^c	162 ± 61 ^a	144 ± 38 ^c	44 ± 11
	HTG (n = 13)	30 ± 5	194 ± 30 ^a	310 ± 97 ^c	94 ± 27	37 ± 7 ^b
NIE/45	HCH (n = 19)	28 ± 4	221 ± 24 ^c	162 ± 43 ^b	141 ± 33 ^c	51 ± 16 ^b
	HTG (n = 15)	32 ± 5	189 ± 23 ^a	306 ± 134 ^c	94 ± 31	42 ± 11
NIE/46	Normo-(n = 60)	29 ± 5	174 ± 29	132 ± 49	110 ± 37	44 ± 8

NT (arterial hypertension) — nadciśnienie tętnicze; HCH (hypercholesterolemia) — hipercholesterolemia; HTG (hypertriglyceridemia) — hipertrójglicerydemia; normo (normolipemia) — prawidłowa lipemia; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała, CHOL-C (total cholesterol) — cholesterol całkowity; TG (triglyceride) — trójglicerydy; LDL-C (LDL cholesterol) — cholesterol frakcji LDL; HDL-C (HDL cholesterol) — cholesterol frakcji HDL

^{a, b, c} — różnice statystycznie istotne w odniesieniu do wartości oznaczanych w grupie kontrolnej (mężczyzn z normolipemią i normotensją); ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001

^{a, b, c} — significant differences in comparison to control subjects (normolipemic and normotensive men); ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001

cji Helsińskiej i zostało zatwierdzone przez Lokalną Komisję Bioetyczną we Wrocławiu. Nie występował konflikt interesów.

Oznaczenia biochemiczne

Stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL (HDL-C) i trójglicerydów (TG) mierzono stosując zestaw SPINREACT (Sant Esteve De Bas, Girona, Spain). Cholesterol frakcji LDL (LDL-C) wyliczano na podstawie wzoru Friedewalda. Do precypitacji cholesterolu w subfrakcjach HDL₂ i HDL₃ (HDL₂-C i HDL₃-C) wykorzystano zestaw QUANTOLIP® HDL (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).

Apolipoproteiny A i B (apoA i apoB) oznaczano metodą immunoturbidymetryczną testem DADE Behring Marburg GmbH (Marburg, Germany), a stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP) przy użyciu zestawu CardioPhase hsCRP Dade Behring metodą molekularnej immunonefelo-metrii w odniesieniu do standardu N *Rheumatology Standard* SL (BCR-CRM 470).

Analiza statystyczna

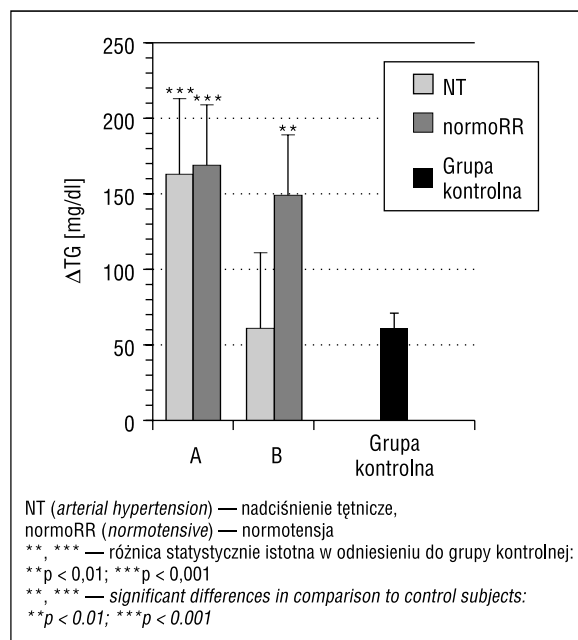
Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu „Statistica PL 6.0” (Stat Soft, Poland), podając średnie (x) i odchylenia standardowe w tabelach (SD) lub błąd standardowy (SEM) na rysunkach. Rozkład zmiennych sprawdzano testem Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych o rozkładzie innym niż normalny stosowano nieparametryczny odpowiednik analizy wariancji test ANOVA Kruskala-Wallisa. Różnice statystycznie istotne między badanymi średnimi oznaczono testem *post-hoc* Newman-Keulsa. Korelacje cząstkowe między zmiennymi sprawdzono przez wyznaczenie współczynnika korelacji r (Pearsona dla zmiennych o rozkładzie zbliżonym do normalnego lub Spearmana dla

zmiennych o innym rozkładzie). Za istotne statystycznie przyjmowano wyniki na poziomie p < 0,05.

Wyniki

Za miarę lipemii poposiłkowej przyjęto bezwzględny poposiłkowy wzrost stężenia TG (poposiłkowe stężenie TG minus TG na czczo; $\Delta TG = TG_p - TG_o$). Na początku badania, przed rozpoczęciem hipolipemizującej farmakoterapii, lipemia poposiłkowa u mężczyzn z hiperlipemią, ale bez współistniejącego nadciśnienia (129 ± 153 mg/dl; n = 34), była średnio dwukrotnie większa (p < 0,01) niż w grupie kontrolnej (62 ± 52 mg/dl; n = 60). U mężczyzn z rozpoznaniem hipercholesterolemii i nadciśnienia tętniczego poposiłkowy wzrost stężenia TG (163 ± 148 mg/dl), podobnie jak w grupie mężczyzn z hipercholesterolemią bez nadciśnienia (169 ± 156 mg/dl), był także większy (p < 0,001) niż w grupie kontrolnej. Z kolei w grupie mężczyzn z hipertrójglicerydemią i nadciśnieniem, w stosunku do grupy osób z hipertrójglicerydemią bez nadciśnienia, lipemia poposiłkowa była wielkością zbliżoną do obserwowanej w grupie kontrolnej (ryc. 1).

Leczenie statyną lub fibratem mężczyzn z hiperlipemią powodowało istotne obniżenie stężenia lipidów po 6 lub 12 tygodniach, poza cholesterolem frakcji HDL, którego stężenie nie zmieniano się lub nieco wzrastało. Zmiany stężenia lipidów były zależne od zastosowanego preparatu. Stosowanie statyny u mężczyzn z hipercholesterolemią powodowało istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i zawartego w LDL. Po 12 tygodniach leczenia fibratem u mężczyzn z hipertrójglicerydemią następowało istotne obniżenie stężenia TG i nieco wzrastało stężenie HDL cholesterolu (tab. II).



Rycina 1. Bezwzględne zmiany stężenia TG (Δ TG) indukowane posiłkiem w grupach mężczyzn z hipercholesterolemią (A) lub hipertrójglicerydemią (B) i w grupie kontrolnej mężczyzn z prawidłowym lipidogramem i prawidłowym ciśnieniem tętniczym

Figure 1. The absolute postprandial increase in TG (DTG) in hypercholesterolemic men (A), hypertriglyceridemic men (B), and control normolipemic, normotensive subjects

W badanych grupach mężczyzn terapia hipolipemizująca nie miała istotnego wpływu na stężenie apolipoprotein A i B (tab. III). Zróżnicowany wpływ leczenia hipolipemizującego ujawnił się natomiast w odniesieniu do hsCRP. Tyko w grupach pacjentów normotennych z hiperlipemią obserwowano istotne obniżenie stężenia hsCRP w trakcie terapii (tab. III).

We wszystkich grupach mężczyzn ze zwiększoną lipemią poposiłkową już po 6 tygodniach terapii hipolipemizującej lipemia indukowana posiłkiem obniżyła się do wartości podobnych jak w grupie kontrolnej i na takim poziomie utrzymywała się do 12. tygodnia leczenia (ryc. 2, 3).

Zależności między oznaczanymi wskaźnikami lipidowymi i białkowymi

W grupie wszystkich mężczyzn bez nadciśnienia tętniczego ($n = 94$) stwierdzono występowanie liniowych zależności między oznaczanymi na czczo stężeniami apolipoproteiny A a HDL-C ($r = 0,54$; $p < 0,001$), a także HDL₂-C i HDL₃-C, oraz między stężeniem apolipoproteiny B a LDL cholesterolu ($r = 0,29$; $p < 0,01$). Odnotowano także występowanie istotnych ($p < 0,05$) korelacji między stężeniem hsCRP a HDL cholesterolu ($r = -0,27$) oraz między stężeniami hsCRP i HDL₃ cholesterolu ($r = -0,26$) (tab. IV).

Tabela II. Wpływ leczenia hipolipemizującego na lipidy w grupach mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i hiperlipemią w odniesieniu do mężczyzn z hiperlipemią bez nadciśnienia i grupy kontrolnej (mężczyzn z normotensją i normolipemią)

Table II. The effect of hypolipemic therapy on lipids concentrations in serum of hyperlipemic men with arterial hypertension, hyperlipemic men without arterial hypertension, and control subjects (normolipemic and normotensive men)

NT	Typ hiperlipemii	CHOL-C [mg/dl]	TG [mg/dl]	LDL-C [mg/dl]	HDL-C [mg/dl]	HDL ₂ -C [mg/dl]	HDL ₃ -C [mg/dl]
TAK	HCH ($n = 23$)						
	Przed leczeniem	233 $\pm$ 30	162 $\pm$ 61	144 $\pm$ 38	44 $\pm$ 11	8,2 $\pm$ 4	35 $\pm$ 8
	Po 6 tygodniach	185 $\pm$ 44 ^a	162 $\pm$ 74	105 $\pm$ 39 ^b	48 $\pm$ 12	8,6 $\pm$ 5,4	39 $\pm$ 9
	Po 12 tygodniach	189 $\pm$ 39 ^c	166 $\pm$ 119	106 $\pm$ 29 ^c	49 $\pm$ 13	11,4 $\pm$ 7	38 $\pm$ 8
	HTG ($n = 13$)						
	Przed leczeniem	194 $\pm$ 30	310 $\pm$ 97	94 $\pm$ 27	37 $\pm$ 7	9,5 $\pm$ 7	30 $\pm$ 8
NIE	Po 6 tygodniach	197 $\pm$ 32	278 $\pm$ 156	100 $\pm$ 25	43 $\pm$ 9,7	7,6 $\pm$ 4,2	36 $\pm$ 10
	Po 12 tygodniach	189 $\pm$ 46	192 $\pm$ 87 ^b	100 $\pm$ 47	44 $\pm$ 12	9,8 $\pm$ 6,6	34 $\pm$ 7
	HCH ($n = 19$)						
	Przed leczeniem	221 $\pm$ 24	162 $\pm$ 43	141 $\pm$ 33	51 $\pm$ 16	10,0 $\pm$ 8	41 $\pm$ 11
	Po 6 tygodniach	196 $\pm$ 42 ^a	151 $\pm$ 68	115 $\pm$ 39 ^a	49 $\pm$ 16	10,1 $\pm$ 7	39 $\pm$ 12
	Po 12 tygodniach	199 $\pm$ 33 ^a	145 $\pm$ 53	119 $\pm$ 32 ^a	53 $\pm$ 18	11,2 $\pm$ 8	41 $\pm$ 13
NIE	HTG ($n = 15$)						
	Przed leczeniem	189 $\pm$ 23	306 $\pm$ 134	94 $\pm$ 31	42 $\pm$ 11	8,6 $\pm$ 5	33 $\pm$ 8
	Po 6 tygodniach	187 $\pm$ 25	266 $\pm$ 158	90 $\pm$ 31	42 $\pm$ 10	9,8 $\pm$ 4,8	31 $\pm$ 9
	Po 12 tygodniach	211 $\pm$ 62	218 $\pm$ 148 ^a	110 $\pm$ 30	48 $\pm$ 19	11,2 $\pm$ 11	37 $\pm$ 11
	Normo ($n = 60$)	174 $\pm$ 29	132 $\pm$ 49	110 $\pm$ 37	44 $\pm$ 8	8,2 $\pm$ 5	35 $\pm$ 7

NT (arterial hypertension) — nadciśnienie tętnicze; HCH (hypercholesterolemia) — hipercholesterolemia; HTG (hypertriglyceridemia) — hipertrójglicerydemia; normo (normolipemia) — prawidłowa lipemia; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; CHOL-C (total cholesterol) — cholesterol całkowity; TG (triglyceride) — trójglicerydy; LDL-C (LDL cholesterol) — cholesterol frakcji LDL; HDL-C (HDL cholesterol) — cholesterol frakcji HDL; HDL₂-C (HDL₂ cholesterol) — cholesterol frakcji HDL₂; HDL₃-C (HDL₃ cholesterol) — cholesterol frakcji HDL₃

^{a, b, c} — różnice statystycznie istotne w odniesieniu do wartości oznaczanych przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001

^{a, b, c} — significant differences in comparison to values measured before the treatment: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001

Tabela III. Wpływ leczenia hipolipemizującego na apolipoproteiny A i B oraz hsCRP w grupach mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i hiperlipemią w odniesieniu do mężczyzn z hiperlipemią bez nadciśnienia i grupy kontrolnej (mężczyzn z normotensją i normolipemią)

Table III. The effect of hypolipemic therapy on apolipoprotein A, apolipoprotein B, and hsCRP concentrations in serum of hyperlipemic men with arterial hypertension, hyperlipemic men without arterial hypertension, and control subjects (normolipemic and normotensive men)

NT	Typ hiperlipemii	ApoA [g/l]	ApoB [g/l]	hsCRP [mg/l]
TAK HCH (n = 23)				
	Przed leczeniem	1,46 ± 0,33	1,20 ± 0,32	1,94 ± 1,72
	Po 6 tygodniach	1,44 ± 0,32	1,03 ± 0,28	1,78 ± 1,52
	Po 12 tygodniach	2,23 ± 2,75	1,11 ± 0,32	2,23 ± 2,75
HTG (n = 13)				
	Przed leczeniem	1,32 ± 0,24	1,08 ± 0,28	2,87 ± 2,81
	Po 6 tygodniach	1,37 ± 0,24	1,06 ± 0,24	2,69 ± 2,48
	Po 12 tygodniach	2,04 ± 1,56	1,07 ± 0,21	2,03 ± 1,81
NIE HCH (n = 19)				
	Przed leczeniem	1,56 ± 0,34	1,21 ± 0,31	3,06 ± 2,67
	Po 6 tygodniach	1,63 ± 0,35	1,15 ± 0,26	2,91 ± 3,24
	Po 12 tygodniach	1,57 ± 1,31	1,06 ± 0,28	1,58 ± 1,31 ^a
HTG (n = 15)				
	Przed leczeniem	1,49 ± 0,37	1,08 ± 0,18	2,57 ± 1,84
	Po 6 tygodniach	1,51 ± 0,25	1,08 ± 0,19	2,17 ± 1,21
	Po 12 tygodniach	1,58 ± 0,82	1,05 ± 0,18	1,57 ± 0,82 ^a
NIE	Normolipemia (n = 60)	1,45 ± 0,26	1,13 ± 0,25	1,61 ± 1,90

NT (arterial hypertension) — nadciśnienie tętnicze; HCH (hypercholesterolemia) — hipercholesterolemia; HTG (hypertriglyceridemia) — hipertrójglicerydemia; normo (normolipemia) — prawidłowa lipemia; apoA (apolipoprotein A) — apolipoproteina A, apoB (apolipoprotein B) — apolipoproteina B, hsCRP (high sensitivity C-reactive protein) — wysokoczułe białko C-reaktywne

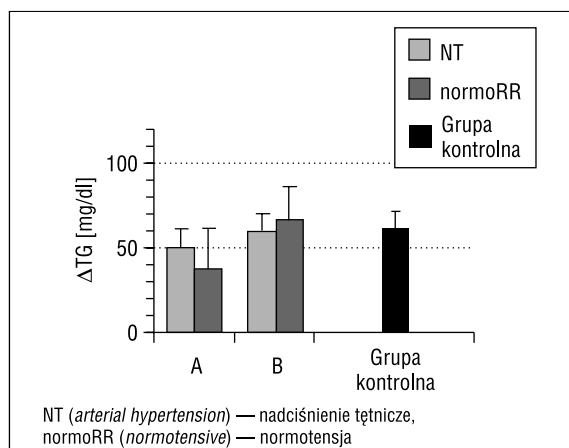
^a — różnica statystycznie istotna w odniesieniu do wartości oznaczanych przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego: $p < 0,05$

^a — significant difference in comparison to values measured before the treatment: $p < 0.05$

W grupie wszystkich mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym ($n = 36$) występowały liniowe zależności między stężeniami apolipoprotein i cholesterolu we frakcjach HDL lub LDL, nie stwierdzono natomiast występowania korelacji między stężeniem hsCRP a stężeniami lipidów w surowicy (tab. V).

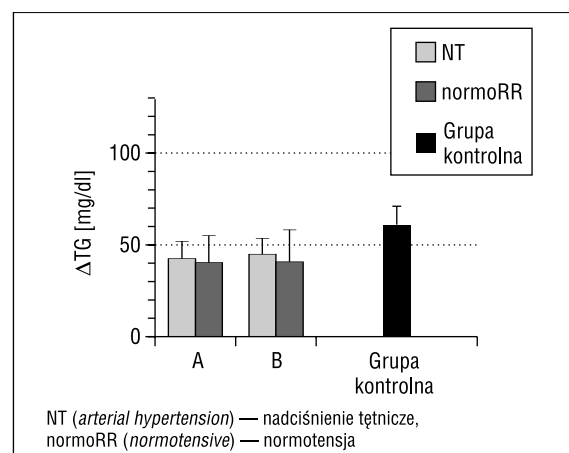
Dyskusja

Hiperlipemia jest czynnikiem zwiększającym wielkość lipemii poposiłkowej, co stwierdzono u osób z hipercholesterolemią, hipertrójglicerydemią i hiperlipemią mieszaną [12–14]. Obecne badanie potwierdziło występowanie zwiększonej lipemii indukowanej posiłkiem u mężczyzn z zaburzeniami metabolizmu lipidów. Ponadto wyniki badania wykazały, że występowanie nadciśnienia tętniczego jest czynnikiem różnicującym wielkość lipemii poposił-



Rycina 2. Bezwzględne zmiany stężenia TG (Δ TG) indukowane posiłkiem w grupach mężczyzn z hipercholesterolemią (A) lub hipertrójglicerydemią (B) po 6 tygodniach leczenia hipolipemizującego i w grupie kontrolnej mężczyzn z prawidłowym lipidogramem i prawidłowym ciśnieniem tętniczym

Figure 2. The absolute postprandial increase in TG (DTG) in hypercholesterolemic men (A) or hypertriglyceridemic men (B) after 6 weeks hypolipemic therapy, and in control normolipemic, normotensive subjects



Rycina 3. Bezwzględne zmiany stężenia TG (Δ TG) indukowane posiłkiem w grupach mężczyzn z hipercholesterolemią (A) lub hipertrójglicerydemią (B) po 12 tygodniach leczenia hipolipemizującego i w grupie kontrolnej mężczyzn z prawidłowym lipidogramem i prawidłowym ciśnieniem tętniczym

Figure 3. The absolute postprandial increase in TG (DTG) in hypercholesterolemic men (A) or hypertriglyceridemic men (B) after 12 weeks hypolipemic therapy, and in control normolipemic, normotensive subjects.

kowej u mężczyzn z hipertrójglicerydemią. Wielkość lipemii poposiłkowej u mężczyzn z hipertrójglicerydemią i nadciśnieniem tętniczym, wbrew oczekiwaniom, była ponad dwukrotnie mniejsza niż u osób z hipertrójglicerydemią bez nadciśnienia i wielkością była zbliżona do obserwowanej w grupie kontrolnej zdrowych mężczyzn bez nadciśnienia i z prawidłow-

Tabela IV. Współczynniki korelacji liniowej między oznaczanymi wskaźnikami u badanych mężczyzn bez nadciśnienia tętniczego (n = 94). Współczynniki statystycznie istotne (p < 0,05) zaznaczono wytłuszczonym drukiem**Table IV.** The linear correlation coefficients between basal (0) parameters in men without arterial hypertension (n = 94). The statistically significant coefficients (p < 0.05) are bolded

	CHOL_0	TG_0	LDL_0	HDL_0	HDL2_0	HDL3_0	CRP_0	APOA_0	APOB_0
CHOL_0	1,0000	0,3432	0,6678	0,2185	0,0296	0,2772	-0,0047	0,1223	0,2351
TG_0	0,3432	1,0000	-0,1213	-0,2479	-0,1066	-0,2264	0,1368	-0,0103	-0,0077
LDL_0	0,6678	-0,1212	1,0000	0,0134	-0,1341	0,1586	-0,0383	-0,0847	0,2922
HDL_0	0,2185	-0,2479	0,0134	1,0000	0,6641	0,8467	-0,2669	0,5428	0,0373
HDL2_0	0,0296	-0,1066	-0,1341	0,6641	1,0000	0,2196	-0,0856	0,3239	0,0373
HDL3_0	0,2772	-0,2264	0,1586	0,8467	0,2196	1,0000	-0,2550	0,4741	0,0531
CRP_0	-0,0049	0,1368	-0,0383	-0,2669	-0,0856	-0,2550	1,0000	-0,1492	-0,1538
APOA_0	0,1223	-0,0103	-0,0847	0,5428	0,3239	0,4741	-0,1492	1,0000	0,1836
APOB_0	0,2351	-0,0077	0,2922	0,0373	0,0373	0,0531	-0,1538	0,1836	1,0000

CHOL-0 (total cholesterol) — cholesterol całkowity, TG-0 (triglyceride) — trójglicerydy, LDL-0 (LDL cholesterol) — cholesterol frakcji LDL, HDL-0 (HDL cholesterol) — cholesterol frakcji HDL, HDL2-0 (HDL₂ cholesterol) — cholesterol frakcji HDL₂, HDL3-0 (HDL₃ cholesterol) — cholesterol frakcji HDL₃, apoA-0 (apolipoprotein A) — apolipoproteina A, apoB-0 (apolipoprotein B) — apolipoproteina B, hsCRP-0 (high sensitivity C-reactive protein) — wysokoczułe białko C-reaktywne

Tabela V. Współczynniki korelacji liniowej między oznaczanymi wskaźnikami u badanych mężczyzn z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego (n = 36). Współczynniki statystycznie istotne (p < 0,05) zaznaczono wytłuszczonym drukiem.**Table V.** The linear correlation coefficients between basal (0) parameters in men with arterial hypertension (n = 36). The statistically significant coefficients (p < 0.05) are bolded

	CHOL_0	TG_0	LDL_0	HDL_0	HDL2_0	HDL3_0	HsCRP_0	APOA_0	APOB_0
CHOL_0	1,000000	0,314199	0,595075	0,153319	0,087543	0,084730	-0,170580	0,200518	0,382469
TG_0	0,314199	1,000000	-0,279551	-0,237027	0,124086	-0,263012	0,081025	0,132152	0,175581
LDL_0	0,595075	-0,279551	1,000000	0,281165	-0,119090	0,312013	-0,151801	0,132034	0,395964
HDL_0	0,153319	-0,237027	0,281165	1,000000	0,361217	0,921475	-0,109976	0,451825	0,203557
HDL2_0	0,087543	0,124086	-0,119090	0,361217	1,000000	0,281654	0,014740	0,137387	0,195337
HDL3_0	0,084730	-0,263012	0,312013	0,921475	0,281654	1,000000	-0,071460	0,418499	0,126391
hsCRP_0	-0,170580	0,081025	-0,151801	-0,109976	0,014740	-0,071460	1,000000	0,127345	-0,016745
APOA_0	0,200518	0,132152	0,132034	0,451825	0,137387	0,418499	0,127345	1,000000	0,243256
APOB_0	0,382469	0,175581	0,395964	0,203557	0,195337	0,126391	-0,016745	0,243256	1,000000

CHOL-0 (total cholesterol) — cholesterol całkowity, TG-0 (triglyceride) — trójglicerydy, LDL-0 (LDL cholesterol) — cholesterol frakcji LDL, HDL-0 (HDL cholesterol) — cholesterol frakcji HDL, HDL2-0 (HDL₂ cholesterol) — cholesterol frakcji HDL₂, HDL3-0 (HDL₃ cholesterol) — cholesterol frakcji HDL₃, apoA-0 (apolipoprotein A) — apolipoproteina A, apoB-0 (apolipoprotein B) — apolipoproteina B, hsCRP-0 (high sensitivity C-reactive protein) — wysokoczułe białko C-reaktywne

wym lipidogramem. Obserwacja ta nie dotyczyła mężczyzn z hipercholesterolemią, u których występowanie nadciśnienia nie miało wpływu na wielkość lipemii poposiłkowej, istotnie większej niż w grupie kontrolnej.

Najbardziej prawdopodobnym czynnikiem oddziałującym na wielkość poposiłkowych zmian TG u mężczyzn z NT wydaje się być dobór leków do terapii hipotensyjnej. Tymczasem podczas planowania badań uwzględniono jako możliwy czynnik modyfikujący lipemii poposiłkową tylko skuteczność leczenia hipotensyjnego. Innymi ogranicze-

niami były: stosunkowo mała liczba badanych w grupach osób z hiperlipemią, udział w badaniu tylko mężczyzn (nie uzyskano zgody kobiet na trzykrotne spożycie wysokotłuszczowego posiłku), tylko jeden punkt czasowy pomiaru, a nie wyznaczanie pola pod krzywą pomiarów w wielu punktach. Za jednorazowym pomiarem trójglicerydemii przemawiał aspekt praktyczny, przy założeniu, że przeprowadzone badanie można będzie uznać za przesłankę do wprowadzenia testu lipemii poposiłkowej w praktyce lekarskiej (po 3 godzinach zmiany lipemii były największe).

Retrospektywna analiza terapii hipotensyjnej wykazała pewne międzygrupowe różnice w zastosowanym leczeniu. Mężczyźni z hipercholesterolemią najczęściej przyjmowali beta-adrenolityki (73% badanych), na drugim miejscu — inhibitory ACE (59%). Mężczyźni z hipertrójglicydemią najczęściej przyjmowali inhibitory ACE (80% badanych), rzadziej beta-adrenolityki (40%). Pozostałe leki hipotensyjne (antagoniści wapnia, leki blokujące receptor AT1), a także kwas acetylosalicylowy, były przyjmowane z podobną częstością we wszystkich grupach. Wynika stąd, że za mniejszą lipemii poposilkową u mężczyzn z podwyższonym stężeniem TG mogą odpowiadać inhibitory ACE. Metaboliczne działanie inhibitorów ACE było obserwowane przez różnych autorów. Niektóre z tych leków, podobnie jak leki blokujące receptor AT1, obniżają stężenie TG lub podwyższają HDL niezależnie od hamowania układu renina-angiotensyna [15, 16]. Działanie metaboliczne tych preparatów jest specyficzne cząsteczkowo i zastąpienie jednego leku hipotensyjnego innym preparatem z tej samej grupy może zmienić na przykład insulinooporność czy stężenie CRP [17, 18]. W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy wyjściowe wartości hsCRP były zróżnicowane w poszczególnych grupach badanych, na przykład u mężczyzn z hipercholesterolemią były niższe ($p < 0,05$) w grupie osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego niż u osób nieleczonych. Jest więc możliwe, że leczenie hipotensyjne prowadziło do obniżenia wartości hsCRP.

U większości mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i hipertrójglicydemią BMI było podwyższone (średnia wartość wynosiła $30 \pm 5 \text{ kg/m}^3$), a stężenie HDL cholesterolu obniżone (średnia $37 \pm 7 \text{ mg/dl}$), można więc było rozpoznać nadciśnienie dyslipemiczne. Ta postać nadciśnienia wykazuje cechy charakterystyczne, wyróżniające je od innych form nadciśnienia, i jest obciążona zwiększonym ryzykiem wystąpienia tzw. twardych punktów końcowych. W 4-letniej obserwacji ponad 2000 osób z nadciśnieniem dyslipemicznym wykazano zwiększone CRP oraz ponad 1,5 razy wyższy wskaźnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w odniesieniu do osób z nadciśnieniem bez zaburzeń lipidowych [19]. Także w badaniu przeprowadzonym przez autorów tej pracy, z wyjątkiem grupy mężczyzn z nadciśnieniem i hipercholesterolemią, średnie stężenie hsCRP w grupach mężczyzn z hiperlipemią było wyższe o ponad 1 mg/l niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono także, że leczenie hipolipemizujące nie obniżało stężenia hsCRP u mężczyzn z hiperlipemią i rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, podczas gdy obniżało je u mężczyzn z hipercholesterolemią lub hipertrójglicydemią i prawidłowym ciśnieniem (tab. III).

Kolejna różnica zależna od występowania nadciśnienia tętniczego ujawniła się w odniesieniu do występowania zależności między wskaźnikami lipidowymi i aktywnością zapalną. W grupie mężczyzn bez nadciśnienia tętniczego występowała liniowa zależność między stężeniem HDL₃ cholesterolu i hsCRP, obserwowana także w innych badaniach u zdrowych mężczyzn, natomiast w grupie pacjentów z nadciśnieniem zależności takiej nie obserwowano. Uzyskane wyniki stanowią przesłankę do podjęcia dalszych, bardziej szczegółowych badań nad wpływem poszczególnych preparatów hipotensyjnych na lipemii poposilkową i aktywność zapalną.

Wnioski

1. Mała lipemia poposilkowa u osób z nadciśnieniem dyslipemicznym może wynikać z oddziaływania leków hipotensyjnych na metabolizm lipidów.
2. Włączenie terapii hipolipemizującej u osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, w odróżnieniu od efektu obserwowanego u osób bez nadciśnienia, może nie zmniejszać aktywności zapalnej.

Streszczenie

Wstęp Mechanizmy zróżnicowanej lipemii poposilkowej w różnych stanach chorobowych wymagają wyjaśnienia. Celem badań była ocena lipemii indukowanej standaryzowanym posiłkiem u hiperlipemicznych mężczyzn z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego (NT). Analizowano także wpływ leczenia hipolipemizującego na stężenie poposilkowych lipidów oraz wysokoczułego białka C-reaktywnego (hsCRP) w surowicy.

Materiał i metody Zmiany lipemii indukowano posiłkiem zawierającym 100 g tłuszczu u 36 hiperlipemicznych mężczyzn z NT, u 34 mężczyzn z hiperlipemią bez nadciśnienia i u 60 z normolipemią i prawidłowym ciśnieniem. U badanych z hiperlipemią rozpoczęto leczenie simwastatiną w dawce dobowej 20 mg lub fenofibratem w dawce 267 mg. Próbkę krwi pobierano na czczo i po 3 godzinach od spożycia posiłku, trzykrotnie: na początku, po 6 i 12 tygodniach farmakoterapii. Oznaczano trójglicerydy (TG) i cholesterol HDL zestawem SPINREACT, HDL₂ i HDL₃ cholesterol przy użyciu zestawu QUANTOLIP®HDL, apolipoproteiny A i B metodą immunoturbidymetryczną oraz hsCRP metodą molekularnej immunonefelometrii.

Wyniki U mężczyzn z hipercholesterolemią, niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego,

zmiany lipemii indukowane przez posiłek (Δ TG) były większe ($p < 0,001$) niż u normotensyjnych i normolipemicznych mężczyzn (w grupie kontrolnej). U mężczyzn z hipertrójglicydemią i normotensją lipemia poposiłkowa była także większa ($p < 0,01$) niż w grupie kontrolnej. Z kolei występowanie nadciśnienia i hipertrójglicydemii było związane z małą, porównywalną z kontrolną, poposiłkową lipemią. Hipolipemizująca farmakoterapia redukowała stężenia lipidów na czczo i nadmierne Δ TG indukowane posiłkiem.

Wnioski Współistnienie nadciśnienia tętniczego z hipertrójglicydemią jest związane z redukcją lipemii poposiłkowej. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest korzystne oddziaływanie leków hipotensyjnych, działających na przykład poprzez stymulację receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów (PPARs).

słowa kluczowe: lipemia poposiłkowa, hiperlipemia, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 1, strony 66–73.

Piśmiennictwo

- Alipour A., Elte J.W., van Zaanen H.C., Rietveld A.P., Cabezas M.C. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35: 466–469.
- Tentolouris N., Stylianou A., Lourida E. i wsp. High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *J. Lipid. Res.* 2007; 48: 218–225.
- van Oostrom A.J., Alipour A., Plokker T.W.M., Sniderman A.D., Cabezas M.C. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2007; 190: 167–173.
- Rosenson R.S., Huskin A.L., Wolff D.A., Helenowski I.B., Rademaker A.W. Fenofibrate reduces fasting and postprandial inflammatory responses among hypertriglyceridemic patients with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008 Jun; 198 (2): 381–388.
- Jackson K.G., Armah C.K., Minihane A.M. Meal fatty acids and postprandial vascular reactivity. *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35: 451–453.
- Taskinen M.R. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
- Carstensen M., Thomsen C., Gotzsche O., Holst J.J., Schrezenmeir J., Hermansen K. Differential postprandial lipoprotein responses in type 2 diabetic men with and without clinical evidence of a former myocardial infarction. *Rev. Diabet. Stud.* 2004; 1: 175–184.
- Iovine C., Lilli S., Gentile A. i wsp. Atorvastatin or fenofibrate on post-prandial lipemia in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 560–565.
- Skoczyńska A., Kreczyńska B., Poręba R. Postprandial lipemia in diabetic men during hypolipemic therapy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 461–468.
- Fruchart J.C., Duriez P. HMG CoA reductase inhibitors and PPAR-alpha activators: are their effects on high-density lipoprotein cholesterol and their pleiotropic effects clinically relevant in prevention trials? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2002; 4: 403–404.
- Nofer J.R., Walter M., Assmann G. Current understanding of the role of high-density lipoproteins in atherosclerosis and senescence. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2005; 3: 1071–1086.
- Rosenson R.S., Huskin A.L., Wolff D.A., Helenowski I.B., Rademaker A.W. Fenofibrate reduces fasting and postprandial inflammatory responses among hypertriglyceridemic patients with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 198: 381–388.
- Sone H., Saito K., Ito S. i wsp. Fenofibrate therapy improves postprandial responses to fat and malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL) level in diabetic and non-diabetic patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis supplements* 2003; 4: 176.
- Anderson R.A., Evans M.L., Ellis G.R. i wsp. The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001; 154: 475–483.
- Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 113–119.
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. i wsp. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 15: 4–6.
- Miura N., Kumazawa T. Molecular genetics of cardiovascular diseases. *Nippon. Rinsho.* 2005; 63 (12): 196–206.
- Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. i wsp. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Ther.* 2007; 29: 602–610.
- Onat A., Hergenç G., Sari I., Türkmen S., Can G., Sansoy V. Dyslipidemic hypertension: distinctive features and cardiovascular risk in a prospective population-based study. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 409–416.