

Stężenia adiponektyny i leptyny w osoczu u mężczyzn z chorobą wieńcową z nadciśnieniem tętniczym i bez niego

Adiponectin and leptin plasma concentrations in men with coronary artery disease with and without hypertension

Summary

Background Adiponectin is an adipocyte-derived protein with atherogenic and anti-inflammatory properties. It has been previously reported that low adiponectin levels had been found in patients with high risk for cardiovascular disease. The aim of the study was to compare the level of adiponectin and leptin and their relationship with markers of cardiovascular risk in patients with coronary artery disease (CAD) with and without primary hypertension.

Material and methods In our ongoing study we included 156 non-diabetic men with CAD: 105 hypertensive (CAD+HT): 56.8 ± 8.3 yrs, mean BMI 27.1 ± 4.5 kg/m² and 51 normotensive (CAD-NT) (mean age 55.5 ± 9.2 yrs, mean BMI 25.3 ± 6.7 kg/m²). Blood samples for adiponectin, leptin, insulin, C-reactive protein (CRP), homocysteine, neuropeptide Y and other biochemical evaluations were taken under basal conditions. ABPM was performed using SpaceLabs 9020. Patients with significant coronary angiography lesions (documented stenosis of $\geq 30\%$ of luminal diameter principal coronary arteries) were included into the study.

Results In CAD-HT group adiponectin plasma concentration was lower than in CAD-NT group (5.1 ± 2.3 vs. 6.9 ± 3.1 μ g/ml, $p < 0.01$) and leptin plasma level was higher in CAD-HT (8.0 ± 5.8 vs. 6.4 ± 4.3 μ g/ml, $p =$

0.04). In both groups significant negative correlations between adiponectin and leptin plasma levels were found. In CAD-HT group plasma insulin level (14 ± 9.3) was significantly higher as compared to CAD-NT (10.8 ± 7.6). Plasma homocysteine, neuropeptide Y, lipoproteins (a) levels and HOMA-IR were not significantly different in both groups. No correlations were found between adiponectin and leptin levels and systolic and diastolic blood pressure. Plasma adiponectin levels were negatively correlated with pulse pressure (day-period of ABPM); ($r = -0.34$, $p = 0.041$) in CAD-HT group only. In CAD-HT strong correlation between adiponectin plasma level and left ventricular mass and E/A index was found.

CAD-HT was characterized by stronger association between adiponectin plasma level and CRP as compared with CAD-NT (-0.48 , $p = 0.01$ vs. -0.43 , $p = 0.02$).

Conclusion In patients with coronary atherosclerosis and hypertension decreased adiponectin plasma level was found. It suggests that hypoadiponectinemia may be a new risk factor for coronary heart disease.

key words: adiponectin, leptin, hypertension, coronary artery disease

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 2, pages 74–81.

Adres do korespondencji: dr med. Katarzyna Paschalis-Purtak
Instytut Kardiologii
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa,
e-mail: kpurtak@ikard.pl
tel.: 022 343 43 44, 0602 531 254

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

Wstęp

W ostatniej dekadzie dużym zainteresowaniem cieszą się badania poświęcone ocenie związku adi-

ponektyny oraz innych adipocytokin produkowanych przez tkankę tłuszczową z nadciśnieniem tętniczym. Określenie roli adiponektyny w patogenezie nadciśnienia pierwotnego nie jest jednoznaczne. Adiponektyna, opisana po raz pierwszy w 1995 roku, jest jedną z adipocytokin tkanki tłuszczowej, narządu endokrynno-metabolicznego, wytwarzającego między innymi: leptynę, rezystynę, wisfatynę, czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Te biologicznie czynne substancje, wydzielane przez tkankę tłuszczową do krwiobiegu, odgrywają rolę w regulacji ciśnienia tętniczego oraz uczestniczą w patogenezie powikłań otyłości [1].

Adiponektyna występuje w osoczu w wielu postaciach kompleksów multimerowych. Wysokocząsteczkowy 12–18 mer (HMW, *high molecular weight*) dominuje pod względem ilościowym i jest najbardziej aktywną biologicznie postacią adiponektyny [2].

Obniżone stężenie adiponektyny (hipoadiponektynemia) stwierdza się w otyłości, cukrzycy typu 2, nadciśnieniu tętniczym oraz u chorych ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych [3]. Adiponektyna nasila procesy antyoksydacji w tkance tłuszczowej, obniża stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*), wpływa korzystnie na metabolizm glukozy oraz poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [4]. Stężenie adiponektyny wykazuje odwrotną zależność ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), zawartością tkanki tłuszczowej oraz wzrasta w przypadku zmniejszenia masy ciała [5].

Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że adiponektyna bierze udział w patogenezie miażdżycy, insulinooporności oraz nadciśnienia tętniczego [5]. Dotychczasowe badania wskazują na przeciwmiażdżycowe oraz przeciwzapalne działanie adiponektyny [6]. Przyjmuje się, że wywiera ona ważną rolę w patogenezie zespołu metabolicznego [7].

Przypuszcza się, że inna adipocytokina — leptyna — odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia pierwotnego [8, 9]. W warunkach doświadczalnych wykazano, że leptyna zwiększa aktywność układu współczulnego, wywiera działanie mitogenne, wpływa na regulację wolemii i działa ośrodkowo, zmniejszając uwalnianie neuropeptydu Y z podwzgórza. Liczne doświadczenia wykazały, że efekt hipertensyjny leptyny dokonuje się przede wszystkim poprzez pobudzenie układu współczulnego, i to zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego, zlokalizowanego przede wszystkim w podwzgórzu. Drugim mechanizmem, poprzez który leptyna miałaby zwiększać ciśnienie tętnicze, jest jej hipotetyczne działanie antynatriuretyczne. Trzecim wydaje się jej wpływ na wzrost komórek śródbłonna naczyniowego oraz proces angiogenezy [10, 11].

W dostępnym piśmiennictwie istnieje stosunkowo niewiele doniesień oceniających zależności adiponektyny i leptyny u osób z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, bez istotnych, współistniejących zaburzeń metabolicznych. Celem pracy było porównanie stężeń adiponektyny i leptyny oraz ich zależności z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z udokumentowaną w koronarografii miażdżycą tętnic wieńcowych i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego.

Materiał i metody

Do badań włączono chorych hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie, u których wykonano koronarografię diagnostyczną według wskazań zgodnych ze standardami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK). Badaniami objęto 156 mężczyzn z chorobą wieńcową, z udokumentowanymi w koronarografii zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych (> 30% zwężenie światła w co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) w wieku 35–65 lat (średni wiek $52 \pm 9,8$ roku). U 105 chorych stwierdzono nadciśnienie tętnicze (CHW + NT). 51 chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym stanowiło grupę (CHW – NT).

Z badania wykluczani byli mężczyźni: z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m², obwód talii ≥ 102 cm), z wtórną postacią nadciśnienia tętniczego, z niewydolnością serca, po przebytych udarze mózgu (krwotocznym lub niedokrwiennym), z niewydolnością nerek i/lub wątroby.

Procentową ocenę dystrybucji tkanki tłuszczowej całego ciała (% FAT) przeprowadzono na podstawie badania densytometrycznego gęstości kości metodą LUNAR.

U wszystkich chorych włączonych do badania wykonywano: pomiary ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną, 24-godziną automatyczną rejestracją ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), aparatem firmy Spacelabs 9020 oraz badanie echokardiograficzne, za pomocą aparatu Hewlett-Packard Sonos 2500. Na podstawie badania echograficznego analizowano masę lewej komory według wzoru zaproponowanego przez *American Society of Echocardiography*, zmodyfikowanego przez Devereux [12], oraz funkcję rozkurczową lewej komory (współczynnik E/A, obliczony z doplerowskiej krzywej napływu mitralnego) oraz czas deceleracji (DT, *deceleration time*) fali E.

W surowicy chorych oznaczono stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, frakcji LDL, TG oraz lipoproteidy (a), leptyny i neuropeptydu Y (me-

tołą radioimmunologiczną), adiponektyny (metodą ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), insuliny (metodą immunofluorescencyjną) i homocysteininy (metodą HPLC). Jako wskaźnik insulinooporności obliczono wskaźnik HOMA-IR (stężenie glukozy w osoczu \times stężenie insuliny w osoczu/22,5).

Obliczenia statystyczne wykonano, stosując program SPSS-PC+. Wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) porównywano za pomocą testu *t*-Studenta, zaś do oceny zależności między badanymi zmiennymi użyto współczynniki korelacji Pearsona. Za znamienne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki

W obu badanych grupach nie stwierdzono różnic statystycznych pod względem płci, wieku, wskaźnika masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej. Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli I.

Grupa CHW + NT różniła się istotnie od grupy CHW - NT w zakresie wartości ciśnienia tętniczego w dzień i w nocy, ciśnienia tętna w dzień i w nocy, masy i indeksu masy lewej komory, co wynikało z doboru grup (tab. I).

Stwierdzono istotnie niższe stężenie adiponektyny w osoczu w grupie osób z chorobą wieńcową

Tabela I. Charakterystyka badanych grup

Table I. Characteristics of the studied groups

	CHW + NT	Wartość p	CHW - NT
Wiek (lata)	56,8 \pm 8,3	NS	55,5 \pm 9,2
BMI [kg/m ²]	27,1 \pm 4,5	NS	25,3 \pm 6,7
%FAT	28,7 \pm 6,8	0,08	25,1 \pm 5,9
ABPM [mm Hg]		0,001	
SBP dzień	132 \pm 13	0,001	125 \pm 11
DBP dzień	81 \pm 6	0,01	75 \pm 6
SBP noc	123 \pm 12	0,001	112 \pm 10
DBP noc	73 \pm 7	0,01	65 \pm 6
BP tętna dzień	60 \pm 10	0,02	47 \pm 7
BP tętna noc	54 \pm 8		43 \pm 9
Echokardiogram		0,001	
LVM [g]	242 \pm 47	0,001	189 \pm 51
LVMI [g/m ²]	126,04 \pm 9,4		108,5 \pm 6,3

CHW — choroba wieńcowa; NT — nadciśnienie tętnicze; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — 24-godzinna automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; LVM (*left ventricular mass*) — masa lewej komory; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory

Tabela II. Porównanie stężeń oraz ocena związku leptyny i adiponektyny w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym (CHW + NT) i bez nadciśnienia tętniczego (CHW - NT) z udokumentowanymi w koronarografii zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych

Table II. Adiponectin and leptin plasma concentration in patients with coronary artery disease with (CHW + NT) and without (CHW - NT) hypertension. Relationship between adiponectin and leptin plasma concentration in the studied group

	Adiponektyna	Leptyna	Adiponektyna vs. leptyna (r)
CHW + NT	5,1 \pm 2,3	8,0 \pm 5,8	-0,31; $p = 0,018$
CHW - NT	6,9 \pm 3,1	6,4 \pm 4,3	-0,26; $p = 0,045$
Wartość p	0,01	0,04	

i nadciśnieniem tętniczym niż u pacjentów z chorobą wieńcową i prawidłowym ciśnieniem (5,1 \pm 2,3 *vs.* 6,9 \pm 3,1; $p < 0,01$) (tab. II). Porównanie stężenia leptyny w osoczu wykazało, że było wyższe w grupie CHW + NT niż w grupie CHW - NT (8,0 \pm 5,8 *vs.* 6,4 \pm 4,3; $p = 0,04$).

W obu badanych grupach stwierdzono istotny statystycznie związek między stężeniem adiponektyny i leptyny w osoczu, silniej wyrażony w grupie chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym. (-0,31; $p = 0,018$ *vs.* -0,26; $p = 0,045$) (tab. II).

W grupie CHW + NT stwierdzono istotny statystycznie związek między stężeniem adiponektyny w osoczu a masą lewej komory oraz ilorazem E/A. (odpowiednio -0,28; $p = 0,03$ -0,37; $p = 0,023$) (tab. III).

Istotną statystycznie korelację stężenia wykazano w tej grupie chorych także dla stężenia leptyny w osoczu i wskaźnika masy lewej komory oraz ilorazu E/A (odpowiednio: 0,45; $p = 0,039$ i 0,27; $p = 0,047$).

U chorych z udokumentowanymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie stwierdzono takich zależności dla adiponektyny i leptyny. Ponadto u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym wykazano ujemną istotną zależność między stężeniem adiponektyny w osoczu i ciśnieniem tętna w czasie dnia (-0,34; $p = 0,041$). W obu badanych grupach nie stwierdzono zależności między stężeniami adiponektyny i leptyny a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w okresie dnia i w nocy (tab. III).

W grupie chorych ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych i z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej stężenie w osoczu insuliny na czczo (14 \pm 9,3 *vs.* 10,8 \pm 7,6) i TG (1,6 \pm 1,1 *vs.* 1,4 \pm 0,59) oraz niższe cholesterolu frakcji HDL (1 \pm 0,4 *vs.* 1,3 \pm

Tabela III. Związek między stężeniem leptyny oraz adiponektyny we krwi a wybranymi parametrami echokardiograficznymi i dobowym rytmem ciśnienia tętniczego w grupach badanych z nadciśnieniem tętniczym (CHW + NT) i bez nadciśnienia (CHW – NT)

Table III. Relationship between adiponectin and leptin plasma concentration and selected echocardiographic parameters and blood pressure profile in patients with coronary artery disease with (CHW + NT) and without (CHW – NT) hypertension

	Korelacja z adiponektyną r		Korelacja z leptyną r	
	CHW + NT	CHW – NT	CHW + NT	CHW – NT
LVM	-0,28 p = 0,03	NS	NS	NS
LVMi	NS	NS	0,45 p = 0,039	NS
E/A	-0,37 p = 0,023	NS	0,27 p = 0,047	NS
SBP dzień	NS	NS	NS	NS
DBP dzień	NS	NS	NS	NS
SBP noc	NS	NS	NS	NS
DBP noc	NS	NS	NS	NS
BP tętna dzień	0,34 p = 0,041	NS	NS	NS
BP tętna noc	NS	NS	NS	NS

LVM (left ventricular mass) — masa lewej komory; LVMi (left ventricular mass index) — wskaźnik masy lewej komory; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; NS — nieistotne statystycznie

0,3) w porównaniu z grupą CHW – NT (tab. IV). Na granicy istotności statystycznej pozostawało wyższe stężenie insuliny w surowicy w 120. minucie testu z glukozą oraz wyższe stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w grupie CHW + NT w porównaniu z grupą CHW – NT. Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie stężeń homocysteiny, neuropeptydu Y, lipoproteiny (a) w osoczu oraz wskaźnika HOMA-IR.

W obu grupach wykazano istotną korelację stężenia adiponektyny i leptyny w osoczu z BMI (tab. V). W obu grupach stwierdzono znamiennej zależności między stężeniami adiponektyny i CRP w osoczu oraz cholesterolem frakcji HDL (tab. V). W grupach CHW + NT oraz CHW – NT stwierdzono znamienne zależności między stężeniem leptyny w surowicy z stężeniem glukozy w osoczu, stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem HOMA (tab. V). Silniej wyrażona była zależność adiponektyny i CRP ($-0,48$; $p = 0,01$; *vs.* $-0,43$ $p = 0,02$) oraz leptyny i insuliny na czczo ($0,50$; $p = 0,01$ *vs.* $0,041$; $p = 0,03$) w grupie osób z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym (tab. V). W obu grupach nie stwierdzono zależności między adiponektyną a homocysteiną, neu-

Tabela IV. Charakterystyka wybranych parametrów biochemicznych w surowicy krwi, związanych z rozwojem zmian w układzie naczyniowym w obu badanych grupach

Table IV. Selected biochemical parameters related with atherosclerosis in patients with coronary artery disease with (CHW + NT) and without (CHW – NT) hypertension

Parametr biochemiczny	CHW + NT	Znamiennosc statystyczna (p)	CHW – NT
Glukoza na czczo	5,7 ± 0,9	NS	5,6 ± 0,13
Glukoza 120 min po wypiciu 100 ml glukozy	6,61 ± 1,3	NS	5,9 ± 3,1
Insulina na czczo	14 ± 9,3	p = 0,041	10,8 ± 7,6
Insulina 120 min po wypiciu 100 ml glukozy	71,3 ± 67	p = 0,052	9,5 ± 50,4
Wskaźnik HOMA-IR	2,8 ± 2,0	NS	2,3 ± 2,6
CRP	0,3 ± 0,2	p = 0,08	0,21 ± 0,17
Homocysteina	10,3 ± 2,8	NS	10,9 ± 3,4
Neuropeptyd Y	62,3 ± 30	NS	63 ± 27
Cholesterol całkowity	4,9 ± 1	NS	4,4 ± 1,2
Cholesterol frakcji HDL	1 ± 0,4	p = 0,01	1,3 ± 0,3
Cholesterol frakcji LDL	2,9 ± 1	NS	2,8 ± 1,1
Triglicerydy	1,6 ± 1,1	p = 0,042	1,4 ± 0,59
Lipoproteina (a)	32,1 ± 26	NS	25,5 ± 21

CHW — choroba wieńcowa; NT — nadciśnienie tętnicze; NS — nieistotne statystycznie; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

ropeptydem Y, cholesterolem całkowitym, TG oraz lipoproteina (a). Podobnych zależności nie wykazano w przypadku stężenia leptyny w surowicy (tab. V).

Dyskusja

Większość dotychczasowych badań klinicznych wskazuje na obniżone stężenie adiponektyny w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [13, 14]. Zależność ta jest obserwowana przede wszystkim u pacjentów z zaawansowanym nadciśnieniem tętniczym, insulinoopornością, otyłością oraz współistniejącymi powikłaniami — przerośnięciem mięśnia lewej komory serca i upośledzoną funkcją nerek oraz z chorobą wieńcową [15].

Wyniki własne, wskazujące na istotnie niższe stężenie u osób z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym adiponektyny w porównaniu z grupą z prawidłowym ciśnieniem potwierdzają te doniesienia. Może to wskazywać na potencjalnie bardziej za-

Tabela V. Związek między stężeniem leptyny oraz adiponektyny we krwi a wybranymi parametrami biochemicznymi w grupie z chorobą wieńcową i nadciśnieniem (CHW + NT) oraz w grupie z chorobą wieńcową bez nadciśnienia (CHW – N)

Table V. Relationship between adiponectin and leptin plasma concentration and selected biochemical parameters related with atherosclerosis in patients with coronary artery disease with (CHW + NT) and without (CHW – NT) hypertension

Zmienna	Korelacja z adiponektyną		Korelacja z leptyną	
	CHW + NT	CHW – NT	CHW + NT	CHW – NT
BMI	-0,26 p = 0,054	-0,19 p = 0,08	0,53 p = 0,01	0,39 p = 0,02
Glukoza na czczo	NS	NS	0,32 p = 0,001	0,36 p = 0,001
Glukoza 120 min po wypiciu 100 ml glukozy	NS	NS	NS	NS
Insulina na czczo	NS	NS	0,50 p = 0,01	0,041 p = 0,03
Insulina 120 min po wypiciu 100 ml glukozy	NS	NS	NSNS	NS
Wskaźnik HOMA	NS	NS	0,39 p = 0,01	0,38 p = 0,02
CRP	-0,48 p = 0,01	-0,43 p = 0,02	NS	NS
Homocysteina	NS	NS	NS	NS
Neuropeptyd Y	NS	NS	NS	NS
Cholesterol całkowity	NS	NS	NS	NS
Cholesterol frakcji HDL	0,32 p = 0,041	0,30 p = 0,039	NS	NS
Cholesterol frakcji LDL	NS	NS	NS	NS
Triglicerydy	NS	NS	NS	NS
Lipoproteina (a)	NS	NS	NS	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; NS — nieistotne statystycznie; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

znaczony udział adiponektyny w rozwoju zmian naczyniowych u osób z chorobą wieńcową w sytuacji współistnienia nadciśnienia tętniczego.

Nie wykazano natomiast w grupie badanych znamiennej zależności między wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego a stężeniami adiponektyny i leptyny. Patel i wsp. wyrażają pogląd, że obecnie nie ma wystarczającej ilości danych wskazujących na jednoznaczną rolę adiponektyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego — podkreśla się fakt, że w niektórych pracach nie wykazano związku między stężeniem adiponektyny w osoczu a wysokością

skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [16]. W innym opracowaniu Adamczak i wsp. stwierdzili odwrotną zależność między stężeniem adiponektyny i średnim, skurczowym oraz rozkurczowym ciśnieniem tętniczym u 33 osób z nadciśnieniem tętniczym i u 33 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [17]. Również Yamamoto i wsp. wykazali w grupie osób z prawidłową masą ciała odwrotną zależność między stężeniem adiponektyny w osoczu i wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [18].

Postuluje się, że obniżone stężenie adiponektyny może odzwierciedlać: bardziej zaawansowane postaci nadciśnienia tętniczego, współistniejącą otyłość, zaburzenia metaboliczne oraz obecność powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednak Kazumi i wsp. [19] stwierdził w grupie młodych Japończyków z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym obniżone stężenie adiponektyny w surowicy.

Należy zaznaczyć, że materiał w większości cytowanych badań stanowiły zarówno kobiety, jak i mężczyźni, co w pewnym stopniu ogranicza interpretację wyników, ze względu na fakt związku adiponektyny i leptyny z płcią. Stężenie w osoczu adiponektyny jest wyższe, a leptyny — niższe u kobiet niż u mężczyzn [1]. W prezentowanym badaniu materiał stanowili mężczyźni bez otyłości, z prawidłową glikemią na czczo; obie grupy były jednorodnie co do wieku, płci i BMI. W obu grupach wykazano ujemną zależność stężenia adiponektyny z BMI, a dodatnią stężenia leptyny.

Najnowsze badania, dotyczące wpływu czynności endokrynej i parakrynej tkanki tłuszczowej na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego postulują, że hipoadiponektynemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Adiponektynie przypisuje się rolę w zapobieganiu rozwojowi miażdżycy [20]. Wyniki najnowszych prospektywnych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji ogólnej wykazały, że niskie stężenie adiponektyny w osoczu jest czynnikiem ryzyka powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, między innymi zawału serca [21]. Dowiedziono ponadto, że u osób z chorobą wieńcową i niskim stężeniem adiponektyny w osoczu w koronarografii stwierdza się bardziej zaawansowane zmiany miażdżycowe [22]. W prezentowanych badaniach wykazano znamiennej zależności między stężeniem adiponektyny i innymi uznanymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego: dodatnią ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz ujemną ze stężeniem CRP. W dostępnym piśmiennictwie stwierdzano istotne ujemne korelacje stężenia adiponektyny ze

stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL, TG i kwasu moczowego oraz dodatnią zależność ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL [23]. W obu grupach stwierdzono znamienne zależności między stężeniem leptyny w surowicy a BMI, stężeniem glukozy w osoczu, stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem HOMA. Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje o istnieniu zależności między stężeniem leptyny w osoczu a BMI, zawartością tkanki tłuszczowej oraz stężeniem insuliny na czczo. W piśmiennictwie istnieją doniesienia wskazujące na zwiększone stężenie leptyny u chorych na nadciśnienie pierwotne oraz korelację z wartością średniego ciśnienia tętniczego i stopniem insulinooporności [24]. Najnowsze badania sugerują, że leptyna może być czynnikiem ryzyka rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Uzyskane wyniki wskazują na istnienie związku między stężeniami leptyny i adiponektyny a wybranymi parametrami przemiany węglowodanowej i lipidowej, będącymi jednocześnie składowymi zespołu metabolicznego.

Stwierdzono, że stężenie leptyny w osoczu jest znamienne większe w populacji chorych po przebytym udarze mózgu i chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącymi powikłaniami narządowymi, między innymi z przerostem mięśnia sercowego [25]. W prezentowanych badaniach stwierdzono istotną zależność stężenia leptyny i indeksu masy lewej komory. Ponadto stwierdzono istotny statystycznie związek między stężeniem adiponektyny w osoczu a masą lewej komory oraz ilorazem E/A. Wyniki te sugerują, że u chorych z udokumentowanymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych istnieje wyraźna zależność między stężeniami adiponektyny i leptyny w osoczu a stopniem zaawansowania powikłań narządowych w układzie sercowo-naczyniowym. W badaniu Hong i wsp. wykazano, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszonym stężeniem adiponektyny w osoczu charakteryzowali się bardziej nasilonym przerostem lewej komory serca oraz bardziej nasilonymi cechami dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca niż chorzy z wyższym stężeniem adiponektyny. Stwierdzono związek między stężeniem adiponektyny i współczynnikiem E/A oraz czasem rozkurczu izowolumetrycznego [26].

Ciężenie tętna jest uznanym niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Na podstawie analizy danych uzyskanych w wyniku badania *Framingham* stwierdzono, że u pacjentów z podwyższonym skurczowym ciśnieniem tętniczym i niskim rozkurczowym ciśnieniem istnieje większe ryzyko sercowo-naczyniowe niż u pacjentów z wyższym ciśnieniem rozkurczowym [27]. Wartość

ciężnienia, od którego zwiększa się ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, wynosi 63 mm Hg [28]. Ciężnienie tętna zostało uznane za bardziej wartościowy wskaźnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w porównaniu ze skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym [29]. W prezentowanym badaniu, u chorych z chorobą wieńcową i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono, w przeciwieństwie do chorych z prawidłowym ciśnieniem, znamiennej zależność między adiponektyną i ciśnieniem tętna w czasie aktywności dziennej.

Przedmiotem rosnącego zainteresowania jest rola adiponektyny w patogenezie nadciśnienia pierwotnego. Wang i Scherer, na podstawie najnowszych doniesień, przedstawili hipotetyczne mechanizmy wpływu adiponektyny na rozwój nadciśnienia tętniczego i powikłań sercowo-naczyniowych poprzez modulowanie czynności śródbłonna, układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz ośrodkowego układu nerwowego [30]. Znaczenie tych badań zwiększa fakt stwierdzenia wzrostu stężenia adiponektyny pod wpływem blokady receptorów angiotensyny II, podczas gdy leczenie amlodypiną nie zmieniało jej stężenia [31]. Efekt wzrostu stężenia adiponektyny w surowicy, poza antagonistami dla angiotensyny II (losartan i kandesartan), wykazano dla inhibitorów konwertazy angiotensyny (temokapril i ramipril), antagonistów receptora, agonistów receptora imidazolinowego (rilmenidyna), jak również dla antagonisty receptora kannabinoidowego — rimonabantu oraz fenofibratu [32].

Warto wspomnieć, że najnowsze obserwacje kliniczne wskazują na prognostyczne znaczenie obniżonego stężenia adiponektyny w osoczu jako czynnika ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [21]. We wcześniejszych badaniach obserwowano wyższe wskaźniki insulinooporności u mającego prawidłowe ciśnienie potomstwa rodziców z nadciśnieniem tętniczym [33]. Było to przesłanką do przeprowadzenia badań przez Papadopoulos i wsp., którzy stwierdzili wyższe stężenie insuliny i rezystyny oraz niższe stężenie adiponektyny w surowicy młodych zdrowych potomków rodziców z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w porównaniu z grupą kontrolną [34].

Przedstawione dane z piśmiennictwa oraz wyniki opisanego badania wskazują na powiązanie wytwarzanych przez tkankę tłuszczową adipocytokin z rozwojem nadciśnienia tętniczego i jego powikłaniami narządowymi, zwłaszcza u osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą wieńcową. Obniżone stężenie adiponektyny w osoczu może się przyczyniać u tych chorych do nasilenia niekorzystnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Jed-

nak dokładniejsze określenie zależności przyczynowo-skutkowej między hipoadiponektynią, insulinoopornością, miażdżycą naczyń i nadciśnieniem tętniczym wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Wstęp Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że adiponektyna i inne adipocytkiny produkowane przez tkankę tłuszczową biorą udział w patogenezie miażdżycy. Obniżone stężenie adiponektyny stwierdza się u chorych z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Celem pracy było porównanie stężenia adiponektyny i leptyny oraz ich zależności z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych z udokumentowaną w koronarografii miażdżycą tętnic wieńcowych (zwężenie światła > 30% w co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) (CAD) ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i bez niego.

Materiał i metody Do badania włączono 156 mężczyzn z CAD z prawidłową glikemią: 105 chorych z nadciśnieniem tętniczym (CAD – HT), średnia wieku $56,8 \pm 8,3$ roku, BMI $27,1 \pm 4,5$ kg/m² i 51 chorych z prawidłowym ciśnieniem (CAD – NT) ($55,5 \pm 9,2$ roku, BMI $25,3 \pm 6,7$ kg/m²). W surowicy chorych oznaczono stężenie adiponektyny, leptyny, neuropeptydu Y, insuliny i homocysteiny oraz innych podstawowych parametrów biochemicznych. Jako wskaźnik insulinooporności obliczono wskaźnik HOMA-IR. U wszystkich chorych wykonano badanie echokardiograficzne (obliczono masę lewej komory) oraz całodobowe monitorowanie ciśnienia krwi (ABPM) aparatem firmy SpaceLabs 90207.

Wyniki W grupie CAD – HT stężenie adiponektyny w surowicy było istotnie niższe w porównaniu z grupą CAD – NT ($5,1 \pm 2,3$ vs. $6,9 \pm 3,1$ µg/ml, $p < 0,01$) i stężenie leptyny było istotnie wyższe w grupie CAD – HT ($8,0 \pm 5,8$ vs. $6,4 \pm 4,3$ µg/ml, $p = 0,04$). W obu grupach stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem adiponektyny i leptyny w surowicy.

W grupie CAD – HT stężenie insuliny było istotnie wyższe ($14 \pm 9,3$ µg/ml) w porównaniu z grupą CAD – NT ($10,8 \pm 7,6$). Stężenia homocysteiny, neuropeptydu Y, lipoproteiny(a) oraz wartość wskaźnika HOMA-IR nie różniły się istotnie w obu grupach. Nie stwierdzono istotnej zależności między stężeniem adiponektyny i leptyny a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w ABPM u wszystkich badanych. W grupie CAD – HT wykazano odwrotną zależność między adiponektyną a ciśnieniem

tętna z okresu aktywności w ABPM ($r = -0,34$; $p = 0,041$). Znaczącą korelację stwierdzono między stężeniem adiponektyny i masą lewej komory w grupie CAD – HT. W tej grupie silniejsza była zależność między adiponektyną i CRP w porównaniu z grupą CAD – NT ($-0,48$; $p = 0,01$ vs. $-0,43$; $p = 0,02$).

Wnioski U chorych ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych i nadciśnieniem tętniczym stwierdzono obniżone stężenie adiponektyny w surowicy oraz jej istotną zależność z niektórymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Może to wskazywać na wpływ hipoadiponektynmii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą wieńcową na nasilenie niekorzystnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

słowa kluczowe: adiponektyna, leptyna, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa

Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 2, strony 74–81.

Piśmiennictwo

1. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96: 939–949.
2. Aso Y., Yamamoto R., Wakabayashi S. i wsp. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 2006; 55: 1954–1960.
3. Schillaci G., Pirro M. Hypoadiponectinemia — a novel link between obesity and hypertension? *Hypertension* 2007; 49: 1217–1219.
4. Pittas A., Joseph N., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 447–452
5. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1784–1792.
6. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M. i wsp. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459–469.
7. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. i wsp. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–2099.
8. Sheu W.H., Lee W.J., Chen Y.T. High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1289–1295.
9. Puciłowska B., Paschalis-Purtak K., Janas J. i wsp. Stężenie leptyny w osoczu a dobowy rytm ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym współistniejącą z otyłością. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 3: 149–156.
10. Pupek-Musialik D., Kujawska-Łuczak M., Patogeneza nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. *Przegl. Kardiadiabetol.* 2007; 2: 88–97.
11. Singhal A., Farooqi I.S., Cole T.J. i wsp. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919–1924.
12. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. i wsp. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450–458.

13. Chow W.S., Cheung B.M., Tso W.A. i wsp. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5 year study. *Hypertension* 2007; 49: 1455–1461.
14. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Antihypertensive treatment, adiponectin and cardiovascular risk. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 8–11.
15. Yilmaz M.I., Sonmez A., Caglar K. i wsp. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology* 2007; 12: 147–153.
16. Patel J.V., Lim H.S., Hughes E.A., Lip G.Y. Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21 (1): 1–4.
17. Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T., Chudek J., Kokot F., Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
18. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. i wsp. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body-mass index in the Japanese population. *Clin. Sci.* 2002; 103: 137–142.
19. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K., Hirano T., Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002; 25: 971–976.
20. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. i wsp. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43:1318–1323.
21. Chow W.S., Cheung B.M., Tso A.W. i wsp. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49: 1455–1461.
22. Komura N., Kihara S., Sonoda M. i wsp. Clinical significance of high-molecular weight form of adiponectin in male patients with coronary artery disease. *Circulation* 2008; 72: 23–281.
23. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2764–2769.
24. Mark A.L., Correia M.L., Rahmouni K. i wsp. Selective leptin resistance a new concept in leptin physiology with. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1245–1250.
25. Paolisso G., Tagliamonte M.R., Galderisi M. i wsp. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 114–120.
26. Hong S.J., Park C.G., Seo H.S. i wsp. Association among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press.* 2004; 13: 236–242.
27. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. i wsp. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease. The Frammingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–360.
28. Gryglewska B., Gąsowski J., Grodzicki T. i wsp. Ciśnienie tętna — nowy czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. *Terapia* 2000; 9: 57–63.
29. O'Rourke M.F., Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr. Opin. Card.* 2005; 20: 275–281.
30. Wang Z.P., Scherer E. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 8–14.
31. Watanabe S., Okura T., Kurata M. i wsp. The effect of losartan and amlodipine on serum adiponectin in Japanese adults with essential hypertension. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1677–1685.
32. Iimura O., Shimamoto K., Matsuda K. i wsp. Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on insulin sensitivity fructose-fed in hypertensive rats and essential hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 1995; 353–357.
33. Allemann Y., Horber F.F., Colombo M. i wsp. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet* 1993; 341: 327–331.
34. Papadopoulos D.P., Makris T.K., Perrea D. Adiponectin — insulin and resistin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *Blood Press.* 2008; 17: 50–54.