

¹Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

²Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska

³Studenckie Koło Naukowe Nadciśnienia Tętniczego

Wpływ leptyny na wybrane wskaźniki kliniczne i biochemiczne u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu

The influence of leptin on some clinical and biochemical parameters in patients with essential hypertension with or without the metabolic syndrome

Summary

Background This study was undertaken to compare plasma concentrations of leptin and some parameters of carbohydrate and lipid metabolism in patients with essential hypertension with or without the metabolic syndrome.

Material and methods The study group included 102 patients with stage I or II essential hypertension according to the Polish Arterial Hypertension Society [14]. Two groups were formed. One group (ZM) comprised 50 obese patients (26 females and 24 males, BMI 32.1 ± 2.1 kg/m²) aged 34.1 ± 5.3 years, with symptoms of the metabolic syndrome. The other group (HT) included 52 patients (26 females and 26 males), with normal body weight (BMI 23.1 ± 1.2 kg/m²), aged 33.0 ± 6.2 , without symptoms of the metabolic syndrome. Blood samples were obtained for biochemical and hormonal assays. Concentrations of glucose and lipids were measured with enzyme-based tests. Insulin concentrations were measured with IRMA. Insulin resistance (IR) was determined with HOMA. Leptin (LEP), plasma renin activity (ARO), and plasma aldosterone (ALDO) levels were measured with RIA kits.

Results Both groups of patients were matched for age and values of blood pressure. Patients with the metabolic syndrome demonstrated higher BMI, waist circumference, and WHR values. Concurrently, they presented with sig-

nificantly higher concentrations of total cholesterol, LDL, triglycerides, and TG/HDL as well as lower concentrations of HDL. Concentrations of insulin, leptin, ARO, and ALDO and insulin resistance values were elevated in ZM patients. In this group, leptin correlated positively with BMI, 24 h urinary sodium excretion (UNa), HDL, insulin, IR, ARO, and ALDO, and negatively with TG/HDL. Furthermore, blood pressure correlated positively with BMI, WHR, insulin, leptin, ARO, and ALDO. Pulse rate correlated positively with BMI, WHR, insulin, IR, leptin, ARO, and ALDO in this group.

Multiple regression in ZM patients revealed that systolic blood pressure correlated with BMI, IR, and leptin, while diastolic blood pressure correlated with pulse rate and WHR. Such correlations were not found in patients without the metabolic syndrome.

Conclusions Correlations between leptin and blood pressure, pulse rate, and biochemical parameters indicate that leptin participates directly and indirectly in the mechanism responsible for metabolic disorders in the metabolic syndrome.

key words: arterial hypertension, leptin, metabolic syndrome

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 4, pages 251–258.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Krystyna Widecka
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany
Materii PAM
ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin
tel.: (091) 431–62–41, faks: (091) 431–62–43
e-mail: widecka@o2.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Odkrycie leptyny w 1994 roku oraz poznanie efektów jej działania na układ sercowo-naczyniowy zapoczątkowało wzrost aktywności badawczej w zakresie udziału tego hormonu w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Ostatnio w piśmien-

nictwie ukazało się wiele prac wskazujących na udział leptyny w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego [1–5]. Z uwagi na bardzo niejednorodne kryteria doboru pacjentów do wymienionych badań (indeks masy ciała, płeć, stopień zaawansowania nadciśnienia, leki) ich wyniki są często rozbieżne, trudne do interpretacji i porównania.

Dotychczas uzyskane wyniki nie pozwalają jednoznacznie wskazać mechanizmy, za pomocą których leptyna wpływa na wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Większość badaczy sugeruje, że głównym ogniwem łączącym nadciśnienie i leptynę jest pobudzenie przez nią aktywności sympatycznego układu nerwowego [6, 7]. Wykazano także, że leptyna bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez bezpośrednie działanie diuretyczne i natiuretyczne [8, 9]. Udowodniono również jej wpływ na wzrost obwodowego oporu naczyniowego: pośredni, związany z pobudzeniem układu współczulnego i następującą przebudową naczyń krwionośnych, oraz bezpośredni, będący wynikiem pobudzenia proliferacji komórek mięśniówki gładkiej naczyń i stymulacji nowotworzenia naczyń [10–12].

W aktualnym piśmiennictwie sugeruje się, że u otyłych osób rozwija się leptynooporność — mniejsza wrażliwość odpowiednich receptorów, co mimo wysokich stężeń leptyny w surowicy prowadzi do stanu jej względnego niedoboru [13]. Może to sugerować istotne znaczenie leptynooporności z wtórną hiperleptynemią w patogenezie nadciśnienia u osób otyłych z zespołem metabolicznym.

Celem pracy było porównanie osoczowego stężenia leptyny i wybranych wskaźników gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym w porównaniu z osobami bez cech tego zespołu.

Material i metody

Badania przeprowadzono wśród 102 pacjentów z rozpoznaniem samoistnym nadciśnieniem tętniczym I stopnia (łagodne) lub II stopnia (umiarkowane) według klasyfikacji Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [14]. Rozpoznanie tego schorzenia ustalono za pomocą pomiarów w trakcie 3 niezależnych wizyt pacjenta w warunkach ambulatoryjnych. Pomiarów dokonano manometrem rtęciowym, po co najmniej 15-minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej, w odstępach co najmniej 2-minutowych. Podczas każdej z wizyt 3-krotnie mierzono wartości ciśnienia tętniczego. Do dalszych obliczeń przyjęto średnią wartość ze wszystkich pomiarów, zgodnie z zaleceniem PTNT [14].

Do badań włączono chorych spełniających kryterium samoistnego nadciśnienia tętniczego, po wykluczeniu za pomocą rutynowych badań klinicznych, laboratoryjnych oraz radiologicznych nadciśnienia wtórnego [15]. Osoby uczestniczące w badaniu nie przyjmowały wcześniej leków hipotensyjnych, odstawiły również inne leki na co najmniej 3 tygodnie poprzedzające badanie.

Badanych podzielono na dwie grupy. Grupę pierwszą (ZM) stanowiło 50 otyłych osób (26 kobiet i 24 mężczyzn, indeks masy ciała [BMI, *body mass index*] $32,1 \pm 2,1 \text{ kg/m}^2$) w wieku średnio $34,1 \pm 5,3$ lata z cechami zespołu metabolicznego. Grupa druga (HT) obejmowała 52 pacjentów (26 kobiet i 26 mężczyzn) z prawidłową masą ciała (BMI $23,1 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$), w wieku średnio $33,0 \pm 6,2$ lata bez cech tego zespołu. Zespół metaboliczny rozpoznano na podstawie *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) [16].

Protokół badań został zaakceptowany przez komisję Etyki Badań Naukowych przy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Oznaczenia przeprowadzono w warunkach szpitalnych u osób stosujących przez 7 dni dietę normosodową (100–140 mmol Na/d.). Właściwe spożycie sodu kontrolowano za pomocą dobowej zbiórki moczu. Protokół badania obejmował pobranie próbek krwi w celu wykonania oznaczeń biochemicznych i hormonalnych. Krew pobierano o godzinie 8 rano, na czczo, po co najmniej 8-godzinny spoczynku nocnym i u chorych pozostających nadal w pozycji leżącej. Ponadto dokonywano pomiarów antropometrycznych, ciśnienia tętniczego i częstości tętna.

Metodami enzymatycznymi (Cobas Integra) oznaczono parametry gospodarki lipidowej — stężenie cholesterolu całkowitego (CHT, *cholesterol total*), cholesterolu frakcji HDL i LDL oraz triglicerydów (TG, *triglyceride*), a następnie obliczano wskaźnik TG/HDL jako iloraz stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL.

Pomiar glukozy we krwi oznaczono za pomocą metody enzymatycznej opartej na oksydazie i peroksydazie glukozy (zestaw z Cormay, Lublin, Polska).

Stężenie insuliny w surowicy oznaczono metodą IRMA (*immunoradiometric*) (zestawy BioSource). Wskaźnik insulinooporności (IR, *insuline resistance*) obliczano, korzystając ze wskaźnika HOMA (*homeostasis model assesment*) (stężenie glukozy [mmol/l] na czczo \times stężenie insuliny na czczo [$\mu\text{IU/ml}$]: 22,5).

Stężenie leptyny w osoczu oznaczono metodą RIA (*radioimmunology*) (Linco Research, Inc., St. Louis, MO, USA) o czułości 0,5 ng/ml, z precyzją wewnątrzserijną 3,4–8,3% i międzyseryjną — 3,0–6,2%. Aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu w surowicy określano, wykorzystując zestawy RIA-Serono.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica (StatSoft, Inc. USA).

Prawidłowość rozkładu badano testem Shapiro-Wilka. Zależności dotyczące cech niezależnych mierzalnych o rozkładzie prawidłowym badano przy użyciu testów t, z oceną jednorodności wariancji. Cechy o rozkładzie nieprawidłowym badano testami nieparametrycznymi. Różnice w wartości tych zmiennych pomiędzy podgrupami oceniano, stosując nieparametryczny test Kruskala-Wallisa i/lub Manna-Whitneya. Analizę zmiennych niewymierzalnych zależnych przeprowadzono testem χ^2 Pearsona i dokładnym testem Fishera w małej liczbie grupach oraz testem McNemara (testy nieparametryczne).

W ocenie korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami zastosowano test korelacji rang Spermmana. W celu oceny siły związku między zmiennymi wykorzystano model regresji wielokrotnej. Wartości p mniejsze niż 0,05 przyjęto jako istotne statystycznie.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono porównanie wartości średnich ocenianych parametrów klinicznych, biochemicznych i hormonalnych u osób z zespołem metabolicznym i bez cech zespołu.

Badane grupy były w porównywalnym wieku. Zgodnie z założeniami u chorych z zespołem metabolicznym odnotowano wyższe parametry BMI, większy obwód talii i stosunek talia/biodra (WHR, *waist/hip ratio*) w porównaniu z chorymi bez cech zespołu.

W grupie ZM wartości ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca oraz stężenia sodu, potasu, kreatyniny i glukozy w surowicy były porównywalne w obu badanych grupach.

W grupie pacjentów z zespołem metabolicznym zaobserwowano znamienne wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, wskaźnika TG/HDL i niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z chorymi bez cech tego zespołu.

Ponadto w grupie ZM stwierdzono istotnie wyższe stężenie insuliny, wskaźnika insulinooporności, leptyny, aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu w surowicy w porównaniu z wartościami stwierdzonymi w grupie HT.

W grupie 50 osób z zespołem metabolicznym leptyna znamienne dodatnio korelowała z BMI ($r = 0,40$, $p < 0,005$), dobowym wydalaniem sodu ($r = 0,38$, $p < 0,005$), stężeniem cholesterolu frakcji HDL ($r = 0,65$, $p < 0,001$), insuliną ($r = 0,46$, $p < 0,001$),

Tabela I. Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i hormonalna chorych na nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym (ZM) i bez zespołu metabolicznego (HT)

Table I. Clinical, biochemical, and hormonal data in hypertensive patients with (ZM) and without (HT) the metabolic syndrome

Parametry	ZM n = 50	HT n = 52	Analiza statystyczna
Płeć	26 K + 24 M	26 K + 26 M	NS
Wiek (lata)	34,1 ± 5,3	33,0 ± 6,2	NS
BMI [kg/m ²]	32,12 ± 2,13	23,13 ± 1,16	p < 0,001
Talia [cm]	102,4 ± 8,8	80,2 ± 6,5	p < 0,01
WHR	1,02 ± 0,16	0,81 ± 0,09	p < 0,001
SBP [mm Hg]	153,7 ± 13,7	154,4 ± 10,7	NS
DBP [mm Hg]	100,2 ± 3,8	100,7 ± 3,8	NS
MAP [mm Hg]	119,1 ± 9,3	118,0 ± 7,1	NS
HR [uderzeń/min]	72,1 ± 8,2	75,3 ± 7,0	NS
SNa [mmol/l]	143,4 ± 2,4	141,4 ± 2,5	NS
SK [mmol/l]	4,38 ± 0,27	4,23 ± 0,33	NS
Kreatynina [mg/dl]	0,93 ± 0,65	0,95 ± 0,07	NS
UNa [mmol/24 h]	130,9 ± 11,0	130,8 ± 9,3	NS
UK [mmol/24 h]	40,0 ± 6,3	41,9 ± 5,0	NS
Cholesterol całkowity [mg/dl]	238,3 ± 19,3	199,9 ± 34,5	p < 0,001
HDL [mg/dl]	37,7 ± 6,4	54,6 ± 13,4	p < 0,001
LDL [mg/dl]	166,0 ± 22,2	116,9 ± 31,4	p < 0,001
TG [mg/dl]	183,7 ± 25,1	120,9 ± 58,9	p < 0,001
TG/HDL	5,02 ± 1,13	2,38 ± 1,36	p < 0,001
Glukoza [mg/dl]	89,5 ± 6,7	91,5 ± 8,6	NS
Insulina [uIU/ml]	9,77 ± 6,01	6,26 ± 2,40	p < 0,001
IR	2,13 ± 1,27	1,41 ± 0,57	p < 0,005
Leptyna [ng/ml]	17,50 ± 10,63	8,22 ± 6,79	p < 0,001
Aktywność reninowa osocza [ng/Al/ml/h]	2,45 ± 1,05	1,92 ± 0,66	p < 0,01
Stężenie aldosteronu w surowicy [pg/ml]	200,0 ± 79,5	162,5 ± 47,3	p < 0,025

BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała; WHR (*waist/hip ratio*) — wskaźnik talia/biodra; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) — częstość akcji serca; SNa (*serum concentration of sodium*) — stężenie sodu w surowicy; SK (*serum concentration of potassium*) — stężenie potasu w surowicy; UNa (*urinary sodium excretion*) — dobowe wydalanie sodu; UK (*urinary potassium excretion*) — wydalanie potasu z moczem; IR (*insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; TG (*triglycerid*) — triglicerydy; NS (*not significance*) — nieistotne statystycznie

Tabela II. Korelacje między leptyną i innymi zmiennymi u 50 osób z zespołem metabolicznym

Table II. Correlations between leptin and other variables in 50 patients with the metabolic syndrome

Zmienna	Zmienna	r	p
Leptyna	BMI	0,40	< 0,005
	WHR	-0,05	NS
	UNa	0,38	< 0,005
	Cholesterol całkowity	-0,01	NS
	HDL	0,65	0,001
	LDL	-0,007	NS
	TG	-0,20	NS
	TG/HDL	-0,53	< 0,001
	Insulina	0,46	< 0,001
	IR	0,45	< 0,001
	Aktywność reninowa osocza	0,87	< 0,001
	Stężenie aldosteronu w surowicy	< 0,86	< 0,001

r (Spearman rank correlation coefficient) — wartości współczynnika korelacji Spearmana; BMI (body mass index) — indeks masy ciała; WHR (waist/hip ratio) — wskaźnik talia/biodra; IR (insulin resistance) — wskaźnik insulinooporności; TG (triglycerid) — triglicerydy; NS (not significance) — nieistotnie statystycznie; UNa (urinary sodium excretion) — dobowe wydzielenie sodu

wskaźnikiem insulinooporności ($r = 0,45$, $p < 0,001$), aktywnością osoczną reniny ($r = 0,87$, $p < 0,001$), stężeniem aldosteronu ($r = 0,86$, $p < 0,001$), a ujemnie — ze wskaźnikiem TG/HDL ($r = -0,53$, $p < 0,001$). Szczegółową analizę przedstawiono w tabeli II.

Ponadto w grupie ZM odnotowano istotne statystyczne, dodatnie korelacje między ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym i średnim a BMI ($r = 0,43$, $p < 0,002$; $r = 0,40$, $p < 0,001$; $r = 0,51$, $p < 0,05$), WHR ($r = 0,31$, $p < 0,03$; $r = 0,30$, $p < 0,05$; $r = 0,32$, $p < 0,05$), insuliną ($r = 0,50$, $p < 0,001$; $r = 0,51$, $p < 0,001$; $r = 0,54$, $p < 0,001$), IR ($r = 0,50$, $p < 0,001$; $r = 0,52$, $p < 0,001$; $r = 0,54$, $p < 0,001$), leptyną ($r = 0,59$, $p < 0,001$; $r = 0,48$, $p < 0,001$; $r = 0,58$, $p < 0,001$), aktywnością reninową osocza ($r = 0,55$, $p < 0,001$; $r = 0,43$, $p < 0,005$) i stężeniem aldosteronu w surowicy ($r = 0,53$, $p < 0,001$; $r = 0,42$, $p < 0,005$; $r = 0,52$, $p < 0,001$). Częstość akcji serca znamienne dodatnio korelowała z BMI ($r = 0,30$, $p < 0,05$), WHR ($r = 0,43$, $p < 0,001$), insuliną ($r = 0,83$, $p < 0,001$), IR ($r = 0,54$, $p < 0,001$), leptyną ($r = 0,42$, $p < 0,005$), aktywnością reninową osocza ($r = 0,37$, $p < 0,01$) i stężeniem aldosteronu w surowicy ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Szczegółową analizę przedstawiono w tabeli III.

Tabela III. Korelacje między BMI, WHR, UNa, INS, IR, leptyną, aktywnością reninową osocza i stężeniem aldosteronu w surowicy (zmiennie niezależne) a ciśnieniem tętniczym (SBP, DBP, MAP) i częstością akcji serca (zmiennie zależne) u 50 chorych z zespołem metabolicznym

Table III. Correlations between BMI, WHR, UNa, INS, IR, LEP, ARO, and ALDO (independent variables), blood pressures (SBP, DBP, MAP) and pulse rate (dependent variables) in 50 patients with the metabolic syndrome

Zmienne niezależne	SBP	DBP	MAP	HR
BMI	$r = 0,43$ $p < 0,001$	$r = 0,48$ $p < 0,001$	$r = 0,44$ $p < 0,002$	$r = 0,30$ $p < 0,05$
WHR	$r = 0,31$ $p < 0,05$	$r = 0,30$ $p < 0,05$	$r = 0,32$ $p < 0,05$	$r = 0,43$ $p < 0,001$
UNa	$r = 0,08$ NS	$r = 0,17$ $p < 0,25$	$r = 0,12$ NS	$r = 0,12$ NS
Insulina	$r = 0,50$ $p < 0,001$	$r = 0,51$ $p < 0,001$	$r = 0,54$ $p < 0,001$	$r = 0,83$ $p < 0,001$
IR	$r = 0,50$ $p < 0,001$	$r = 0,52$ $p < 0,001$	$r = 0,54$ $p < 0,001$	$r = 0,82$ $p < 0,001$
Leptyna	$r = 0,59$ $p < 0,001$	$r = 0,48$ $p < 0,001$	$r = 0,58$ $p < 0,001$	$r = 0,42$ $p < 0,002$
Aktywność reninowa osocza	$r = 0,55$ $p < 0,001$	$r = 0,43$ $p < 0,005$	$r = 0,54$ $p < 0,001$	$r = 0,37$ $p < 0,01$
Stężenie aldosteronu w surowicy	$r = 0,53$ $p < 0,001$	$r = 0,42$ $p < 0,005$	$r = 0,52$ $p < 0,001$	$r = 0,35$ $p < 0,05$

BMI (body mass index) — indeks masy ciała; WHR (waist/hip ratio) — wskaźnik talia/biodra; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MAP (mean arterial pressure) — średnie ciśnienie tętnicze; HR (heart rate) — częstość akcji serca; UNa (urinary sodium excretion) — dobowe wydzielenie sodu; IR (insulin resistance) — wskaźnik insulinooporności; NS (not significance) — nieistotnie statystycznie

W tabeli IV zamieszczono analizę regresji wielokrotnej w grupie ZM, gdzie zmienną zależną były ciśnienie skurczowe, rozkurczowe i średnie oraz częstość akcji serca, a zmiennymi niezależnymi — BMI, WHR, stężenie insuliny, IR, leptyna, aktywność reninowa osocza i stężenie aldosteronu w surowicy. Stwierdzono znamienne zależności pomiędzy ciśnieniem skurczowym a BMI ($\beta = 0,35$, $p < 0,05$), IR ($\beta = 0,48$, $p < 0,05$) i leptyną ($\beta = 0,65$, $p < 0,01$), ciśnieniem rozkurczowym i BMI ($\beta = 0,37$, $p < 0,01$) oraz między częstością akcji serca i WHR ($\beta = 0,54$, $p < 0,001$).

W grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez zespołu metabolicznego stężenie leptyny istotnie dodatnio korelowało jedynie z WHR ($r = 0,37$, $p < 0,001$) (tab. V).

W analizie zależności pomiędzy ciśnieniem a badanymi parametrami w tej grupie chorych zaobserwowano ujemną, znamienne korelację między wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego a aktywnością

Tabela IV. Regresja wielokrotna w grupie 50 chorych z zespołem metabolicznym. SBP, DBP, MAP, HR jako zmienne niezależne; β — współczynnik regresji wielokrotnej

Table IV. Multiple regression in 50 patients with the metabolic syndrome. SBP, DBP, MAP, HR are independent variables; β – multiple regression coefficient

Zmienne niezależne	SBP β p	DBP β p	MAP β p	HR β p
BMI	0,35 < 0,05	0,37 < 0,01	0,26 NS	0,23 NS
WHR	0,21 NS	0,19 NS	0,14 NS	0,54 < 0,001
Insulina	0,26 NS	0,16 NS	0,53 NS	0,45 NS
IR	0,48 < 0,05	0,10 NS	0,28 NS	0,32 NS
Leptyna	0,65 < 0,01	0,26 NS	0,32 NS	0,17 NS
Aktywność reninowa osocza	0,32 NS	0,37 NS	0,18 NS	-0,25 NS
Stężenie aldosteronu w surowicy	-0,14 NS	0,07 NS	-0,22 NS	0,12 NS

BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała; WHR (*waist/hip ratio*) — wskaźnik talia/biodra; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) — częstość akcji serca; IR (*insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; NS (*not significance*) — nieistotne statystycznie

Tabela V. Korelacje między leptyną i innymi zmiennymi u 52 osób z nadciśnieniem bez zespołu metabolicznego

Table V. Correlations between leptin and other variables in 52 hypertensive patients without the metabolic syndrome

Zmienna	Zmienna	r	p
Leptyna	BMI	-0,10	NS
	WHR	0,37	0,001
	UNa	-0,23	NS
	Cholesterol całkowity	0,05	NS
	HDL	-0,02	NS
	LDL	-0,09	NS
	TG	0,25	NS
	TG/HDL	0,15	NS
	Insulina	0,27	NS
	IR	0,18	NS
	Aktywność reninowa osocza	0,09	NS
	Stężenie aldosteronu w surowicy	0,09	NS

BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała; WHR (*waist/hip ratio*) — wskaźnik talia/biodra; IR (*insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; NS (*not significance*) — nieistotne statystycznie; UNa (*urinary sodium excretion*) — dobowe wydzielanie sodu

Tabela VI. Korelacje pomiędzy BMI, WHR, UNa, insuliną, IR, leptyną, aktywnością reninową osocza i stężeniem aldosteronu w surowicy (zmienne niezależne) a ciśnieniem tętniczym (SBP, DBP, MAP) i częstością rytmu serca (zmienne zależne) u 52 chorych z nadciśnieniem bez zespołu metabolicznego

Table VI. Correlations between BMI, WHR, UNa, insulin, IR, leptin, ARO, and ALDO (independent variables), blood pressures (SBP, DBP, MAP) and pulse rate (dependent variables) in 52 hypertensive patients without the metabolic syndrome

Zmienne niezależne	SBP	DBP	MAP	HR
BMI	r = 0,01 NS	r = 0,01 NS	r = -0,02 NS	r = 0,09 NS
WHR	r = 0,23 NS	r = 0,07 NS	r = 0,18 NS	r = 0,32 p < 0,01
UNa	r = 0,21 NS	r = 0,03 NS	r = 0,11 NS	r = 0,04 NS
Insulina	r = 0,24 NS	r = 0,25 NS	r = 0,21 NS	r = 0,20 NS
IR	r = 0,30 p < 0,05	r = 0,25 NS	r = 0,26 NS	r = 0,17 NS
Leptyna	r = -0,03 NS	r = 0,01 NS	r = -0,03 NS	r = 0,28 p < 0,05
Aktywność reninowa osocza	r = -0,32 p < 0,05	r = -0,02 NS	r = -0,12 NS	r = 0,06 NS
Stężenie aldosteronu w surowicy	r = -0,37 p < 0,01	r = 0,02 NS	r = -0,19 NS	r = 0,01 NS

BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała; WHR (*waist/hip ratio*) — wskaźnik talia/biodra; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) — częstość akcji serca; UNa (*urinary sodium excretion*) — dobowe wydzielanie sodu; IR (*insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; NS (*not significance*) — nieistotne statystycznie

reninową osocza ($r = -0,32, p < 0,05$) oraz wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego a stężeniem aldosteronu w surowicy ($r = -0,37, p < 0,01$). Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wartością ciśnienia rozkurczowego i średniego a ocenianymi zmiennymi. Ponadto odnotowano dodatnią, istotną korelację pomiędzy częstością akcji serca a wskaźnikiem talia/biodra ($r = 0,32, p < 0,01$) i leptyną ($r = 0,28, p < 0,05$). Szczegółową analizę zamieszczono w tabeli VI.

Dyskusja

Zgodnie z oczekiwaniami osoby zakwalifikowane do grupy ZM cechowały się większym obwodem talii, większym wskaźnikiem WHR i BMI (co stanowiło kryterium kliniczne), wyższym stężeniem triglicery-

dów i cholesterolu frakcji LDL oraz niższym stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie wartości glikemii pomiędzy reprezentantami obu grup. Brak tej różnicy należy tłumaczyć faktem nie kwalifikowania do udziału w badaniu osób z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej rozpoznawanej na podstawie pomiarów glikemii na czczo.

Analiza uzyskanych wyników wykazała istotnie statystycznie wyższe stężenie leptyny, insuliny, aldosteronu, aktywności reninowej osocza oraz wyższą wartość wskaźnika insulinooporności w grupie chorych spełniających kryteria zespołu metabolicznego.

W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu podjęto próbę wyjaśnienia udziału leptyny w patogenezie nadciśnienia tętniczego u osób otyłych z zespołem metabolicznym w porównaniu z pacjentami o prawidłowej masie ciała bez cech tego zespołu. Wykazano dodatnią korelację między wartościami ciśnienia a stężeniem leptyny tylko w grupie chorych z zespołem metabolicznym, co sugeruje udział tego hormonu w patogenezie nadciśnienia tylko w grupie ZM. Wykorzystując analizę regresji wieloczynnikowej w tej grupie badanych, stwierdzono niezależny związek ciśnienia ze stężeniem leptyny, BMI i wskaźnikiem insulinooporności. Wyniki tych badań potwierdzają bezpośredni, niezależny udział leptyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego w zespole metabolicznym oraz pośredni — poprzez wzrost masy ciała i insulinooporności. Zależności takich nie zaobserwowano u osób z nadciśnieniem tętniczym o prawidłowej masie ciała, bez cech zespołu metabolicznego. Wyniki tych badań trudno odnieść do publikowanych w piśmiennictwie ze względu na inne kryteria doboru chorych. Nie znaleziono prac dotyczących pacjentów z pełnoobjawowym zespołem metabolicznym, a jedynie jego elementami na przykład otyłością [3, 17–19]. W niektórych pracach wykazano znamienne wyższe stężenia leptyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami zdrowymi [2, 4], natomiast w innych — tego związku nie potwierdzono [5, 18].

W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu stwierdzone korelacje między stężeniem leptyny a insuliną sugerują, że hormony te mogą na siebie oddziaływać oraz modulować wzajemnie swoje działanie, a także współuczestniczyć w mechanizmach prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego [20–22]. W piśmiennictwie odnotowano, że leptyna może zarówno pobudzać, hamować, jak i w ogóle nie wpływać na wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych [11]. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych przez Mizuno i wsp. [23] zaobserwowano, że hamowanie

wytwarzania i wydzielania insuliny przez leptynę zależy od pobudzającego działania tego hormonu na układ współczulny. W związku z obecnością na powierzchni komórek β wysp trzustkowych receptora dla leptyny jest możliwe bezpośrednie oddziaływanie leptyny na wydzielanie insuliny [24]. Ponadto leptyna może także modulować stężenia insuliny poprzez supresję neuropeptydu Y (NPY, *neuropeptid Y*) [2].

Jednak sugeruje się bezpośredni wpływ insuliny na pobudzenie syntezy i wydzielanie leptyny [25].

Odnotowane znamienne korelacje między stężeniem leptyny a BMI, wskaźnikiem TG/HDL, stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności wskazują na istotny udział leptyny w patogenezie zaburzeń metabolicznych towarzyszących zespołowi metabolicznemu, co jest zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa [26]. Zależności takich nie stwierdzono u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez cech tego zespołu i z prawidłową masą ciała. Wyniki uzyskane w badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu potwierdzają więc niejednorodną etiologię samoistnego nadciśnienia tętniczego sugerowaną wcześniej oraz wskazują na złożoność patogenezy nadciśnienia związanego z otyłością [27].

W piśmiennictwie za wiodące czynniki w jego rozwoju uznaje się insulinooporność, nadmierną aktywność układu współczulnego oraz zmiany hemodynamiczne będące wynikiem hiperwolemii i zwiększonego rzutu minutowego serca [27–32].

Na istnienie związku między leptyną a aktywnością układu współczulnego wskazują prace, w których udokumentowano, że u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym częstość akcji serca jest wyższa wśród osób z wyższymi wartościami stężenia leptyny w osoczu, a także wykazano korelację stężenia leptyny z BMI i wartościami ciśnienia tętniczego [33–35]. Masuo i wsp. [4] stwierdzili u pacjentów z podwyższoną aktywnością układu współczulnego (mierzoną za pomocą stężenia noradrenaliny w osoczu) wyższe stężenia leptyny i wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami o prawidłowej aktywności tego układu.

W badaniach przeprowadzonych przez autorów prezentowanego artykułu bezpośrednio nie oznaczano aktywności układu współczulnego, jego wykładnikiem była częstość akcji serca, która może być pośrednim, klinicznym wyznacznikiem aktywności tego układu [36]. Ponieważ stężenia leptyny dodatnio korelowały z częstością akcji serca zarówno u chorych z zespołem metabolicznym, jak i bez cech tego zespołu, można przypuszczać, że równoległe ze wzrostem stężenia tego hormonu zwiększa się aktywność współczulna. Otrzymane rezultaty pozostają w zgodzie ze stwierdzeniem, że wyższe stężenia

leptyny u osób otyłych mogą odpowiadać zarówno za wzrost aktywności współczulnej, jak i wartości ciśnienia tętniczego, a tym samym nawiązują do wyników uzyskanych przez innych autorów [2, 18, 37–39]. Ponadto zwiększoną aktywność układu współczulnego u pacjentów otyłych ostatnio jednoznacznie wykazano za pomocą mikroneurografii [40].

Wnioski

Wykazane korelacje między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego, częstością rytmu serca i zaburzeniami metabolicznymi sugerują jej bezpośredni i pośredni udział w mechanizmie ich powstania u chorych z zespołem metabolicznym. Nie wykazano takich zależności u osób bez zespołu metabolicznego.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy było porównanie osoczowego stężenia leptyny i wybranych wskaźników gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym w porównaniu z osobami bez cech tego zespołu.

Materiał i metody Badania przeprowadzono wśród 102 pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym I stopnia lub II stopnia według klasyfikacji Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [14].

Badanych podzielono na dwie grupy. Grupę pierwszą (ZM) stanowiło 50 otyłych osób (26 kobiet i 24 mężczyzn, BMI $32,1 \pm 2,1$ kg/m²) w wieku średnio $34,1 \pm 5,3$ lata z cechami zespołu metabolicznego. Do grupy drugiej (HT) zaliczono 52 osoby (26 kobiet i 26 mężczyzn) z prawidłową masą ciała (BMI $23,1 \pm 1,2$ kg/m²), w wieku średnio $33,0 \pm 6,2$ lata bez cech tego zespołu. Protokół badania obejmował pobranie próbek krwi w celu wykonania oznaczeń biochemicznych, hormonalnych. Metodami enzymatycznymi oznaczono stężenie glukozy oraz parametry gospodarki lipidowej. Stężenie insuliny w surowicy oznaczono za pomocą metody IRMA. Wskaźnik insulinooporności (IR, *insuline relevance*) obliczano, korzystając ze wskaźnika HOMA. Stężenie leptyny, aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu w osoczu oznaczono metodą RIA.

Wyniki Badane grupy były w porównywalnym wieku i zaobserwowano porównywalne wartości ciśnienia tętniczego. Zgodnie z założeniami u chorych z zespołem metabolicznym odnotowano wyższe BMI,

większy obwód talii i WHR w porównaniu z osobami bez cech tego zespołu. W grupie pacjentów z zespołem metabolicznym stwierdzono znamienne wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, wskaźnika TG/HDL i niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z chorymi bez cech tego zespołu.

Ponadto w grupie ZM wykazano istotnie wyższe stężenie insuliny, wskaźnika insulinooporności, leptyny, aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu w surowicy w porównaniu z wartościami odnotowanymi w grupie HT. W grupie 50 osób z zespołem metabolicznym leptyna znamienne dodatnio korelowała z BMI, dobowym wydalaniem sodu, stężeniem frakcji HDL, insuliną, wskaźnikiem insulinooporności, aktywnością reninową osocza, stężeniem aldosteronu, a ujemnie — ze wskaźnikiem TG/HDL. Ponadto w grupie ZM zauważono istotne statystyczne, dodatnie korelacje między ciśnieniem tętniczym a BMI, WHR, insuliną, leptyną, aktywnością reninową osocza i stężeniem aldosteronu w surowicy. Częstość rytmu serca znamienne dodatnio korelowała z BMI, WHR, insuliną, IR, leptyną, aktywnością reninową osocza i stężeniem aldosteronu w surowicy.

Po zastosowaniu analizy regresji wielokrotnej w grupie ZM stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy ciśnieniem skurczowym a BMI, IR i leptyną oraz ciśnieniem rozkurczowym a częstością serca i WHR. Takich zależności nie odnotowano u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez zespołu metabolicznego.

Wnioski Wykazane korelacje między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego, częstością rytmu serca i zaburzeniami metabolicznymi sugerują jej bezpośredni i pośredni udział w mechanizmie ich powstania u osób z zespołem metabolicznym. Nie stwierdzono takich zależności u pacjentów bez zespołu metabolicznego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leptyna, zespół metaboliczny

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 4, strony 252–258.

Piśmiennictwo

- Adamczak H., Więcek A., Kokot F. Czy leptyna uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 1: 52–58.
- Agata J., Masuda A., Takada M. i wsp. High plasma immunoreactive leptin levels in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1171–1174.
- Dutkiewicz-Rakowska M., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H. i wsp. Czy istnieje współzależność między stężeniem leptyny, układem współczulnym i masą lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w zależności od płci i wskaźnika masy ciała? *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 2: 91–97.

4. Masuo K., Mikami H., Ogihara T. i wsp. Sympathetic hyperactivity and hyperinsulinemia are related with hyperleptinemia and hypertension in a Japanese population. *J. Hypertens.* 1998; 16 (2): 157–160.
5. Suter P.M., Locher R., Häslar E. i wsp. Is there a role for ob gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1305–1311.
6. Haynes W.G., Morgan D.A., Djalali A. i wsp. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 33 (2): 542–547.
7. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A. i wsp. Sympathetic activation to leptin is mediated by the hypothalamus. *Hypertension* 1997; 30 (3 Pt. 2): 619–623.
8. Jackson E.K., Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (F): 333–338.
9. Serradeil-Le Gal C., Raufarte D., Brassard G. i wsp. Characterization and location of leptin receptors in the rat. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.* 1977; 404: 185–191.
10. Bouloumie A., Drexler H.C.A., Lafontan M. i wsp. Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis. *Circ. Res.* 1998; 83: 1059–1066.
11. Considine R.V., Caro J.F. Pleiotropic cellular effects of leptin. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* 1999; 6: 163–169.
12. Oda A., Taniguchi T., Takahashi A. i wsp. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Arteriosclerosis* 1997; 134: 1–2.
13. Sader S., Nian M., Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 644–646.
14. Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego. *Naciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A).
15. Swales J.D. Overview of essential hypertension. W: Swales J.D. i wsp. (red.) *Textbook of Hypertension*. Blackwell Scientific, Oxford 1994: 655–660.
16. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
17. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masazaki H. i wsp. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1243–1252.
18. Masuo K., Mikami H., Ogihara T. i wsp. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000; 35: 1135–1140.
19. Mrozikiewicz-Rakowska B., Pupek-Musialik D. Czy leptyna i noradrenalina uczestniczą w kształtowaniu naciśnienia tętniczego u otyłych osób? *Naciśnienie Tętnicze* 2000; 4 (2): 89–96.
20. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
21. Reaven G.M., Lithell H., Lendberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374–381.
22. Tuominen J.A., Ebeling P., Laquier F.W. i wsp. Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 206–211.
23. Mizuno A., Murakami T., Otani S. i wsp. Leptin affects pancreatic endocrine function through the sympathetic nervous system. *Endocrinology* 1998; 139: 3863–3870.
24. Kieffer T.J., Heller R.S., Habener J.F. Leptin receptors expressed on pancreatic β cells. *Bioch. Biophys. Res. Comm.* 1996; 224: 522–527.
25. Kolaczynski J.W., Nyce R.M., Considine R.V. i wsp. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699–701.
26. Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M. i wsp. Hyperleptinemia as component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 928–933.
27. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995; 9: 15–17.
28. Hall J.E. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381–394.
29. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension. A hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q. J. Med.* 1986; 236: 1081–1090.
30. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J. Hypertens.* 2001; 19: 523–528.
31. Scherrer U., Sartori C. Insulin as vascular and sympatho-excitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104–4113.
32. Tuk M.L. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (1): 67–177.
33. Narkiewicz K., Kato M., Philips B.G. i wsp. Leptin interacts with heart rate but not sympathetic nerve traffic in healthy mole subjects. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1089–1094.
34. Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L. i wsp. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 245–249.
35. Shorr U., Blanschke K., Turan S. i wsp. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1475–1480.
36. Kaplan N.M. *Naciśnienie tętnicze*. Wyd. I. Witkowska M. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner. Wrocław 1999: 49–52.
37. Dunbar J.C., Hu J., Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 2040–2043.
38. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A. i wsp. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
39. Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31 (2): 409–414.
40. Grassi G., Servalle G., Cattaneo B.M. i wsp. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560–563.