

Ocena insulinooporności metodą euglikemicznej kłamy metabolicznej u otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Evaluation of insulin resistance — euglycemic clamp in hypertensive patients

Summary

Background Obesity and arterial hypertension are important public health problems. Insulin resistance plays a fundamental role in complex pathogenesis of obesity related hypertension.

The aim of the study was to evaluate concentrations of insulin and value of insulin sensitivity in patients with hypertension and obesity. The relationship between insulin, insulin sensitivity ratio and systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were also studied.

Material and methods 30 lean hypertensives and 30 obese patients with hypertension were qualified. As a control group 15 healthy lean volunteers were enrolled. Each subject underwent physical examination. Anthropometric parameters (body mass index — BMI, waist to hip ratio — WHR) were measured. Percentage body fat (%BF) was evaluated with bioelectric impedance — Bodystat 1500 apparatus. Routine laboratory tests were performed. Insulin concentrations were determined by radioimmunoassay methods. Insulin sensitivity (M) ratio was calculated after euglycemic clamp performance.

Results Serum levels of insulin in all studied groups were significantly higher and M ratio significantly lower in comparison with the control group.

Concentrations of insulin were significantly higher and M ratio lower in obese patients with hypertension than in the group of lean hypertensives.

Outcomes of lean patients with hypertension:

- positive correlations between logarithm of insulin (lnINS) and lnTG, %BF, WHR;
- negative correlations between logarithm of M ratio (lnM) and lnTG, %BF.

Outcomes of hypertensive patients with obesity:

- positive correlations between logarithm of insulin (lnINS) and BMI, %BF, WHR, SBP;
- negative correlations between logarithm of M ratio (lnM) and BMI, SBP.

In multivariate regression analysis lnM (in model with BMI or lnHDL) emerged as an independent predictor of SBP.

Conclusions 1. Hypertension and obesity associate with increased plasma insulin level and decreased insulin sensitivity. 2. Obesity related hypertension increases insulin and insulin resistance. 3. Negative correlation between systolic blood pressure (SBP) and M ratio in obese subjects with hypertension should be considered in complex pathogenesis of obesity related hypertension.

key words: hypertension, obesity, insulin sensitivity, insulin
Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 1, pages 43–50.

Adres do korespondencji: dr med. Monika Szulińska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel./faks: (061) 847–85–29
e-mail: mszulinska1@wp.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze i jego powikłania są jednymi z najczęstszych powodów zgłoszeń do lekarza, hospitalizacji i zgonów. Rocznie na całym świecie z powodu konsekwencji, które wywołują podwyższone wartości ciśnienia tętniczego umiera 7,1 miliona osób [1]. W 2002 roku przeprowadzono w naszym kraju badanie NATPOL PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Pol-

sce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca), którego celem była ocena rozpowszechnienia najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wśród dorosłych Polaków ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego. W badaniu tym wykazano, że nadciśnienie tętnicze dotyczy 29% dorosłych Polaków. Wartości ciśnienia w granicach 139/85–89 mm Hg, które wiążą się ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, stwierdzono u kolejnych 30% społeczeństwa. Spośród 8,5 miliona chorych w naszym kraju 1/3 nie wie o tym, że ma nadciśnienie tętnicze, a zaledwie 12% skutecznie leczy się hipotensyjnie [2].

Z populacyjnego punktu widzenia najważniejszym czynnikiem predysponującym do wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest otyłość. Pierwsze doniesienia o częstszym występowaniu nadciśnienia tętniczego w grupie osób z otyłością opublikowano w latach 20. XX wieku [3]. Nową erę w badaniach epidemiologicznych zapoczątkowano w 1948 roku. Rozpoczęto wówczas badanie *Framingham*, w którym stwierdzono, że przyrost masy ciała o 4,5 kg wiązał się ze wzrostem ciśnienia tętniczego o 4 mm Hg. Wykazano, że 70% mężczyzn i 60% kobiet z nadciśnieniem tętniczym to osoby z nadmierną masą ciała [4]. Analiza dokonana przez Chianga i wsp. w 1969 roku wykazała, że przyrostowi masy ciała postępującemu wraz z wiekiem towarzyszył równoczesny wzrost ciśnienia tętniczego [5]. W badaniach przeprowadzonych u rdzennych mieszkańców Afryki wykazano, że wśród plemion, u których nie stwierdzono otyłości, nie występuje również nadciśnienie tętnicze [6]. Według badania *National Health and Nutrition Examination Survey II* (NHANES II) ryzyko pojawienia się nadciśnienia tętniczego jest 3-krotnie większe u osób otyłych niż u osób bez otyłości, a w populacji osób otyłych w wieku 25–45 lat ryzyko to wzrasta 6-krotnie [7]. Istotnym wyznacznikiem występowania nadciśnienia tętniczego jest rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Wykazano istnienie zależności między centralnym (brzusznym) typem otyłości a nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej [8].

Patogeneza nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością jest złożona, a udział w niej ma wiele czynników. Opisano liczne współistniejące i często współzależne mechanizmy, które biorą udział w jego rozwoju. Za koncepcją metaboliczną przypisującą insulinooporności i hiperinsulinemii istotny udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego przemawiają obserwacje wskazujące, że działania, które zmniejszają insulinooporność i hiperinsulinemię, takie jak ograniczenie kalorii w diecie, zmniejszenie masy ciała czy wysiłek fizyczny, prowadzą do obniżenia ciśnienia tętniczego [9]. Zjawisko insulinooporności występujące u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym jest selektywne — dotyczy

prawie wyłącznie metabolizmu glukozy [10], jest tkankowo swoiste — dotyczy przede wszystkim mięśni szkieletowych, oraz metabolicznie swoiste — upośledzona jest synteza glikogenu. Wtórnie do insulinooporności tkanek pojawia się hiperinsulinemia, która kompensuje obniżone działanie insuliny na metabolizm tkankowy glukozy, ale równocześnie wywiera wpływ na nerki, układ współczulny i ściany naczyń krwionośnych, uruchamiając mechanizmy, które mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego [11]. Hiperinsulinemia, aktywująca liczne cewkowe układy transportu sodu, odpowiada za zwiększoną retencję sodu przez nerki i może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Coraz częściej w analizie złożonej regulacji ciśnienia rozważa się miejsce sodowrażliwości nadciśnienia tętniczego. W badaniach wykazano, że osoby z sodowrażliwym nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się jednocześnie upośledzeniem wykorzystania glukozy przez tkanki docelowe (czyli insulinoopornością). Zjawisko to w opinii autorów jest prawdopodobnie odpowiedzialne za nasilenie insulinooporności pod wpływem diety wysokosodowej i jest następstwem współistnienia genetycznego podłoża sodowrażliwości i insulinooporności [12]. Wśród analizowanych zjawisk, wywołanych pod wpływem hiperinsulinemii, prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego, mocno podkreśla się także zwiększenie aktywności układu współczulnego. Stosowanie diety niskokalorycznej, która powoduje zmniejszenie stężenia insuliny, prowadzi również do obniżenia stężenia noradrenaliny i do obniżenia ciśnienia tętniczego [13]. Wysiłek fizyczny powoduje zmniejszenie insulinooporności, obniżenie ciśnienia tętniczego i podobnie jak dieta niskokaloryczna oraz redukcja masy ciała prowadzi do zmniejszenia aktywności układu współczulnego [14]. Ponieważ insulina wpływa na transport jonów w błonie komórkowej, hiperinsulinemia i insulinooporność mogą prowadzić do zaburzeń jonowych we wnętrzu komórek ściany naczyniowej, sprzyjając ich zwiększonej kurczliwości i przebudowie, co powoduje nadciśnienie tętnicze. Rozważa się także wpływ insuliny na zmianę struktury ścian naczyń. Insulina jest czynnikiem wzrostu komórek mięśni gładkich naczyń, fibroblastów i kardiomiocytów, co prowadzi do przerostu błony środkowej naczyń, przebudowy i usztywnienia ściany naczyniowej oraz przerostu mięśnia sercowego [15]. Sugerowany proliferacyjny wpływ insuliny następuje poprzez stymulację receptorów insulinowych lub receptorów insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz w wyniku zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia [16]. Naczynia tętnicze, tworzące system mikrokrążenia, mają bardzo istotny wpływ na wielkość oporu obwodowego, a w konsekwencji na wysokość ciśnienia tętniczego. W warunkach fizjologicznych

wazodylatacja drobnych naczyń spełnia funkcję buforową dla mikrokrążenia. Dysfunkcja śródbłonna w mikrokrążeniu może mieć zatem istotne znaczenie dla rozwoju nadciśnienia oraz zmian czynnościowych i/lub strukturalnych w makrokrążeniu [17, 18].

Jako potencjalny mechanizm prowadzący do rozwoju nadciśnienia tętniczego, poprzez hiperinsulinemię i insulinooporność, rozpatruje się także zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu [19]. Potencjalny mechanizm, powodujący zwiększenie sekrecji reniny, to zmniejszona ilość jonów sodu docierających z przesączem do plamki gęstej. Wpływ hiperinsulinemii na wzrost stężenia endoteliny-1 (najsilniejszy endogenny czynnik wazokonstrykcyjny) w komórkach endotelium oraz wzrost gęstości receptorów dla endoteliny w komórkach mięśni gładkich naczyń przyczynia się także do rozwoju nadciśnienia tętniczego [20].

Celem pracy była ocena insulinooporności za pomocą metody euglikemicznej klamry metabolicznej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością. Poszukiwano również zależności między wskaźnikiem insulinooporności a wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*).

Material i metody

Do badania włączono 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (15 kobiet i 15 mężczyzn) i 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością (14 kobiet i 16 mężczyzn). Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych ochotników (8 kobiet i 7 mężczyzn)

w porównywalnym wieku z osobami badanych grup. Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli I.

Kryteriami wykluczającymi z badania były: wtórna postać otyłości lub nadciśnienia tętniczego, cukrzyca lub zaburzona tolerancja glukozy (rozpoznanie zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego), choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, zaburzona funkcja nerek (kreatynina > 115 $\mu\text{mol/l}$), zaburzona funkcja wątroby (wartości transaminaz 2,5-krotnie przekraczające zakresy norm), nadczynność lub niedoczynność tarczycy, choroba nowotworowa, ostry lub przewlekły stan zapalny, choroba psychiczna, inne zaburzenia, które mogłyby stanowić jakiegokolwiek ryzyko dla pacjenta podczas przeprowadzania badania.

U każdego chorego wykonano pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) obliczono ze wzoru: $\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$. Zgodnie z przyjętymi zasadami dokonano pomiaru obwodu talii i bioder a następnie obliczono wskaźnik talia:biodra (WHR, *waist:hip ratio*). U wszystkich badanych za pomocą metody bioimpedancji elektrycznej, przy użyciu aparatu Bodystat 1500 oznaczono względną (%BF, *percentage body fat*) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie. Na podstawie średniej wartości ciśnienia z 3 dni poprzedzających pobranie krwi (pomiar wg *Seven Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* [JNC 7]) obliczono średnie wartości SBP i DBP. W celu oznaczenia parametrów lipidowych (oznaczono metodą enzymatyczną w testach komercyjnych) i węglowodanowych w surowicy krwi (u każdego chorego wykonano test doustnego ob-

Tabela I. Charakterystyka badanych grup
Table I. Characteristic of studied groups

	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	Osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym	Grupa kontrolna
N	30	30	15
Wiek (lata)	36,1 \pm 8,7	37,2 \pm 7,6	34,1 \pm 5,5
Kobiety/mężczyźni	15/15	14/16	8/7
BMI [kg/m ²]	24,7 \pm 2,5 [#]	35,8 \pm 5,0 [*]	21,1 \pm 1,7 [#]
Obwód talii [cm]	83,2 \pm 8,1 [#]	109,4 \pm 7,4 [*]	79,2 \pm 9,8 [#]
WHR	0,8 \pm 0,1 [#]	1,1 \pm 0,2 [*]	0,8 \pm 0,1 [#]
%FAT	23,4 \pm 7,6 [#]	43,9 \pm 7,9 [*]	20,8 \pm 3,9 [#]
Średnie SBP	158,9 \pm 13,3	161,2 \pm 8,4	114,0 \pm 7,4 ^{*#}
Średnie DBP	97,9 \pm 8,3	99,3 \pm 9,4	73,5 \pm 6,7 ^{*#}

*p < 0,05 vs. grupa z nadciśnieniem tętniczym

#p < 0,05 vs. grupa z nadciśnieniem tętniczym i otyłością

BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciała; WHR, *waist to hip ratio*, wskaźnik talia-biodra; %BF (*body fat*), względna (procentowa) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie; SBP, *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, *diastolic blood pressure*, rozkurczowe ciśnienie tętnicze

ciążenia glukożą) pobrano krew 12 godzin po ostatnim posiłku. Insulinę oznaczono przy użyciu zestawu radioimmunometrycznego RIA-INS z Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku.

Po wykonaniu badań wstępnych i przedstawionych wyżej procedur diagnostycznych u wszystkich badanych oznaczono insulinooporność, stosując technikę klamry euglikemicznej według DeFronzo i wsp. [21]. Dla każdego badania, w którym użyto technikę klamry euglikemicznej wyliczono stałe stężenia glukozy i insuliny w postaci średnich wartości uzyskanych w ostatniej, trzeciej godzinie badania. Ilość egzogennej glukozy, potrzebnej do utrzymania euglikemii wyliczono w trzeciej godzinie badania jako średnią z trzech kolejnych 20-minutowych okresów. Całkowite (tkankowe) zużycie glukozy w ustroju (tzw. wartość M) obliczono jako prędkość wlewu glukozy, skorygowaną odpowiednio do wielkości zmian stężeń glukozy podczas pomiaru w przestrzeni dystrybucyjnej równej $7,6 \text{ l/m}^2$ powierzchni ciała.

Obliczenia statystyczne wykonano, stosując program Statistica 5.1 PL for Windows firmy Stat-Soft Inc. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, stosowano transformację przez logarytmowanie w celu uzyskania rozkładów niewykazujących znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Pozwoliło to na zastosowanie wartości średniej i odchylenia standardowego jako miar położenia i rozproszenia oraz wykorzystanie testów parametrycznych. Wartości zmiennych pomiędzy grupami porównano, stosując test *t*-Studenta. Aby określić zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystykę porównawczą badanych grup pod względem wybranych parametrów biochemicznych przedstawiono w tabeli II.

Stężenia parametrów gospodarki lipidowej, takich jak cholesterol całkowity (TC, *total cholesterol*), cholesterol frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), triglicerydy (TG, *triglyceride*) i cholesterol frakcji HDL (HDL, *high-density lipoprotein*) w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym oraz w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością były na porównywalnym poziomie. Stężenia TC, cholesterolu frakcji LDL i TG były statystycznie wyższe, natomiast cholesterolu frakcji HDL statystycznie niższe w obydwu badanych grupach w stosunku do grupy kontrolnej. Stężenia glukozy na czczo w badanych grupach były na porównywalnym poziomie i były statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną.

Charakterystykę badanych grup pod względem wartości stężeń insuliny oraz wskaźnika insulino-wrażliwości M przedstawiono w tabeli III.

Stężenia insuliny w surowicy były statystycznie wyższe w grupie otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą chorych na nadciśnienie tętnicze i grupą kontrolną. Wskaźnik insulino-wrażliwości M był statystycznie niższy w grupie osób otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną oraz grupą chorych na nadciśnienie. Ponadto wskaźnik M był statystycznie niższy a stężenie insuliny statystycznie wyższe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami zdrowymi.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji liniowej między logarytmem insuliny (lnINS) i logarytmem wskaźnika insulino-wrażliwości (lnM)

Tabela II. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem wybranych parametrów biochemicznych

Table II. Characteristic of selected biochemical parameters in studied groups

	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	Osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym	Grupa kontrolna
TC [mmol/l]	5,2 ± 0,7	5,5 ± 0,5	4,3 ± 0,6 ^{*#}
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,3 ± 0,5	3,6 ± 0,4	2,2 ± 0,7 ^{*#}
Cholesterol HDL ^s [mmol/l]	1,15	1,12	1,48
LnHDL	0,13 ± 0,44	0,11 ± 0,31	0,39 ± 0,25 ^{*#}
TG ^s [mmol/l]	1,3	1,6	0,8
LnTG	0,44 ± 0,31	0,51 ± 0,41	-0,32 ± 0,21 ^{*#}
Glukoza [mg/dl]	86,6 ± 6,1	88,3 ± 6,2	67,6 ± 6,7 ^{*#}

* $p < 0,05$ vs. grupa z nadciśnieniem tętniczym

$p < 0,05$ vs. grupa z nadciśnieniem tętniczym i otyłością

TC, *total cholesterol*, cholesterol całkowity; LDL, *low-density lipoprotein*, cholesterol frakcji LDL; cholesterol frakcji HDL, *high-density lipoprotein*; LnHDL, logarytm cholesterolu frakcji HDL;

LnTG, logarytm triglicerydów

^spo przeliczeniu do skali oryginalnej

Tabela III. Wartości stężeń insuliny i wskaźnika insulinowrażliwości M w badanych grupach
Table III. Concentrations of insulin and insulin sensitivity ratio M in studied groups

	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	Osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym	Grupa kontrolna
LnINS	2,40 ± 0,83 [#]	3,57 ± 0,72 [*]	1,95 ± 0,55 [#]
[#] INS [j./l]	15,82	33,43	8,14
LnM	1,52 ± 0,39 [#]	0,91 ± 0,12 [*]	2,22 ± 0,68 [#]
[#] M [mg/kg/min]	5,0	2,7	9,3

^{*}p < 0,05 vs. grupa z nadciśnieniem tętniczym

[#]p < 0,05 vs. grupa z nadciśnieniem tętniczym i otyłością

^{*}po przeliczeniu do skali oryginalnej

LnINS, logarytm stężenia insuliny; INS, stężenie insuliny; LnM, logarytm wskaźnika insulinowrażliwości

a poszczególnymi parametrami. Stwierdzono wiele istotnych statystycznie korelacji, co przedstawiono w tabeli IV, V.

Analizując wpływ badanych parametrów na średnie wartości SBP w grupie osób z nadciśnieniem i otyłością, wykazano istnienie dodatnich zależności pomiędzy SBP a LnINS ($r = 0,68$; $p = 0,005$) oraz ujemnych zależności między SBP a LnM ($r = -0,60$; $p = 0,01$) (tab. V).

Następnie, analizując dane zastosowano metodę regresji liniowej wielokrotnej. Najlepsze modele użytko, wprowadzając jako zmienne niezależne LnM oraz BMI lub LnHDL (tab. VI).

Dyskusja

Insulinooporność i hiperinsulinemia to podstawowe składowe zespołu metabolicznego. Wielu badaczy rozpatruje udział insulinooporności i hiperinsulinemii w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Po raz pierwszy hiperinsulinemię u osób z nadciśnieniem tętniczym bez otyłości opisano w 1966 roku [22]. W 1987 roku Ferrannini i wsp. stwierdzili za pomocą techniki utrzymywania stałego stężenia glukozy w surowicy obniżenie wrażliwości na insulinę o 40% u osób szczupłych z nadciśnieniem tętniczym [23]. Reaven i wsp. w 1996 roku opisali, że u 30–50% szczupłych osób z nadciśnieniem tętniczym i u wszystkich otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym, z prawidłowym stężeniem glukozy, stwierdza się zwiększone stężenie insuliny w surowicy krwi [24]. W niniejszej pracy stwierdzono, że stężenia insuliny były znamienne wyższe, natomiast wskaźnik M insulinowrażliwości tkanek był znamienne niższy w grupie szczupłych osób z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie kontrolnej (tab. III).

Do końca nie poznano patomechanizmu leżącego u podstaw rozwoju insulinooporności w nadciśnieniu tętniczym. Wiadomo jednak, że towarzysząca nadciś-

Tabela IV. Istotne statystycznie korelacje pomiędzy logarytmem insuliny i logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości a poszczególnymi parametrami u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym

Table IV. Significant correlations LnINS with LnTG, %FAT, WHR and LnM with LnTG, %FAT in hypertensive patients

	Współczynnik korelacji liniowej r Pearsona	Istotność statystyczna (p)
LnINS vs. LnTG	0,58	= 0,02
LnINS vs. %BF	0,67	= 0,006
LnINS vs. WHR	0,49	= 0,05
LnM vs. LnTG	-0,53	= 0,04
LnM vs. %FAT	-0,60	= 0,01

Tabela V. Istotne statystycznie korelacje pomiędzy logarytmem insuliny i logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości a wybranymi parametrami w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością

Table V. Significant correlations LnINS with BMI, %FAT, SBP, WHR and LnM with BMI, SBP in obese patients with hypertension

	Współczynnik korelacji liniowej r Pearsona	Istotność statystyczna (p)
LnINS vs. BMI	0,74	= 0,002
LnINS vs. %BF	0,59	= 0,02
LnINS vs. SBP	0,68	= 0,005
LnINS vs. WHR	0,59	= 0,03
LnM vs. BMI	-0,64	= 0,01
LnM vs. SBP	-0,60	= 0,01

Tabela VI. Modele regresji wielokrotnej — lnM (w modelu z BMI lub lnHDL) okazał się niezależnym predyktorem wartości skurczowego ciśnienia tętniczego**Table VI.** Multivariable regression analysis lnM (in model with BMI or lnHDL) emerged as independent predictor of systolic blood pressure

	Model 1		Model 2	
	β	p	β	p
lnM	-0,344	0,001	-0,376	0,001
BMI	-0,377	0,005	—	—
lnHDL	—	—	-0,583	0,001
	$R^2 = 0,602$; $F(4,25) = 11,986$; $p < 0,00001$; $e = 16,623$		$R^2 = 0,569$; $F(3,26) = 13,784$; $p < 0,00001$; $e = 17,300$	

BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciała; lnHDL, logarytm cholesterolu HDL; β , współczynnik regresji beta; R^2 , współczynnik dopasowania modelu regresji; e — błąd standardowy estymacji; F, dokładny test Fischera; lnM, logarytm wskaźnika insulinowrażliwości

nieniu zmniejszona insulinowrażliwość tkanek na insulinę oraz wtórna do tego zjawiska hiperinsulinemia nie są jego następstwami. Świadczy o tym prawidłowa wrażliwość tkanek na insulinę u osób z nadciśnieniem tętniczym nerkowopochodnym [25].

W badaniu *San Antonio Heart Study* stwierdzono dodatnią korelację między insuliną a ciśnieniem tętniczym u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym. W niniejszej pracy wykazano istnienie znamiennej dodatniej korelacji pomiędzy lnINS a SBP w grupie chorych z nadciśnieniem i otyłością (tab. V).

Według niektórych autorów, przyczyną insulinoporności w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym jest zmniejszenie ilości insuliny, która dociera do receptorów komórkowych mięśni szkieletowych. Powyższą hipotezę potwierdzili Krotkiewski i wsp., którzy stwierdzili, że chorzy z nadciśnieniem charakteryzują się zmniejszoną gęstością siatki naczyń włosowatych zaopatrujących tkankę mięśniową [26].

Wśród mechanizmów rozwoju insulinoporności u chorych z nadciśnieniem rozpatruje się również zaburzenia struktury lub funkcji receptora insulinowego, zaburzenia transdukcji sygnału insulinowego wewnątrz komórki oraz zmiany struktury i czynności dokomórkowych transporterów glukozy. Największa liczba badań przeprowadzonych dotychczas dotyczy postreceptorowej oporności na działanie insuliny. Nadal jednak nie poznano odpowiedzi na pytanie, w którym momencie dochodzi do zaburzenia transdukcji sygnału insuliny, jakie czynniki w tym uczestniczą i przede wszystkim jakie ma to znaczenie kliniczne.

Znaczenie otyłości jako przyczyny rozwoju nadciśnienia nie podlega wprawdzie dyskusji, jednak nie określono w pełni mechanizmów, przez które nadmierna masa ciała prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego. Pierwszy eksperymentalny model nadciśnienia indukowanego otyłością przedstawiono w 1939

roku. Badanie przeprowadzono na grupie psów, u których wywoływano otyłość, stosując dietę bogatą w tłuszcze. Otyłości towarzyszył wzrost ciśnienia tętniczego i zwiększenie częstości akcji serca.

Otyłość wiąże się z występowaniem wielu zaburzeń, które powodują zwiększone ryzyko powikłań ze strony układu krążenia. Nadmierna masa ciała bez względu na to czy jest wynikiem hiperalimentacji, czy wolnego tempa metabolizmu, prowadzi do rozwoju oporności tkanek na insulinę, która jest elementem centralnym zespołu metabolicznego. Warto zwrócić uwagę na ostatnie dane epidemiologiczne, które wskazują, że zespół metaboliczny w większym stopniu może się wiązać z ryzykiem choroby wieńcowej niż cukrzyca. Dokładna analiza danych przeprowadzona przy okazji *National Health Survey* w Stanach Zjednoczonych dowodzi, że pacjenci, u których cukrzyca rozwinęła się bez wcześniejszych objawów zespołu metabolicznego, nie są obciążeni znaczącym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Natomiast występowanie cech zespołu metabolicznego wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej.

W związku z ogromnym zagrożeniem chorobami sercowo-naczyniowymi i rozprzestrzenianiem się otyłości, zjawisko insulinoporności staje się tematem bardzo licznych badań naukowych. Wyniki badań przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy potwierdziły stawianą przez wielu autorów tezę, że insulinoporność wiąże się zarówno z otyłością, jak i nadciśnieniem tętniczym. Uzyskane wyniki wskazują również na potencjalny udział insulinoporności w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono występowanie ujemnej korelacji (istotnej statystycznie) między SBP a logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości M w grupie osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym (tab. V). Ponadto w modelu regresji wieloczynnikowej logarytm wskaźnika M

(lnM) (w modelu z BMI lub lnHDL) okazał się niezależnym predyktorem wartości SBP (tab. VI).

Liczne badania wskazują na udział adipocytokin w rozwoju insulinooporności. Należy jednak wyjaśnić i określić rzeczywiste powiązania produktów adipocytów z zaburzeniami metabolizmu insuliny. Wiele z tych białek nadal stanowi niewiadomą. Czy będą one miały istotne znaczenie w rozwoju insulinooporności? Czy będziemy w stanie poprawiać wrażliwość tkanek na insulinę u ludzi, a tym samym zapobiegać rozwojowi chorób metabolicznych? To niewątpliwie pytania, na które w niedalekiej przyszłości należy szukać odpowiedzi.

Obecnie działania terapeutyczne należy skierować co najmniej w trzech głównych kierunkach, takich jak zwiększenie aktywności fizycznej i redukcja masy ciała, kontrola insulinooporności i normalizacja składników zespołu metabolicznego.

W tym postępowaniu zasadnicze znaczenie ma edukacja pacjenta dotycząca stylu życia. Odpowiedni dobór diety i aktywność fizyczna mogą wywierać korzystny wpływ na poprawę wrażliwości tkanek na insulinę. Feskens i wsp. stwierdzili, że dieta bogata w kwasy jednonienasycone obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL, TG, jednocześnie zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL i poprawia metabolizm węglowodanów, a tym samym korzystnie wpływa na insulinowrażliwość tkanek.

Ćwiczenia fizyczne stymulują translokację białka nośnikowego Glut-4 do błon komórkowych, poprawiają też transport glukozy do mięśni szkieletowych przez zwiększenie ilości kapilar otaczających włókna mięśniowe, co zwiększa wychwyt glukozy. Należy pamiętać, że regularny wysiłek fizyczny, którego wynikiem jest zwiększenie pojemności tlenowej, wpływa na insulinowrażliwość, stężenie lipidów i wysokość ciśnienia tętniczego podobnie jak redukcja masy ciała.

Początkowy etap procesu poszukiwania nowych strategii postępowania terapeutycznego, zmierzających do poprawy wrażliwości tkanek na insulinę może stanowić identyfikacja dróg oddziaływania produktów adipocytów w rozwoju insulinooporności. Poprawa zrozumienia patogenetycznych mechanizmów leżących u podłoża tego zjawiska pozwoli być może na nową i bardziej efektywną strategię postępowania.

Wnioski

1. Nadciśnieniu i otyłości towarzyszą wyższe stężenia insuliny oraz zmniejszona insulinowrażliwość.
2. Współlistniejąca z nadciśnieniem tętniczym otyłość jest istotnym czynnikiem zwiększającym insulinemię oraz stopień insulinooporności.

3. Ujemna korelacja pomiędzy SBP a wskaźnikiem insulinowrażliwości M w grupie osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym oraz fakt, że w modelu regresji wieloczynnikowej lnM (w modelu z BMI lub lnHDL) okazał się niezależnym predyktorem wartości SBP, wskazuje na potencjalny udział insulinooporności w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

Streszczenie

Wstęp Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości w nowoczesnych społeczeństwach przyjęło rozmiar epidemii. Bardzo istotną rolę w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością pełni zjawisko insulinooporności.

Celem pracy była ocena stopnia insulinooporności za pomocą metody euglikemicznej klamry metabolicznej u chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością. Poszukiwano również zależności pomiędzy wskaźnikiem insulinowrażliwości a wartościami SBP i DBP.

Materiał i metody Do badania włączono 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (15 kobiet i 15 mężczyzn) i 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością (14 kobiet i 16 mężczyzn). Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych ochotników (8 kobiet i 7 mężczyzn) w porównywalnym wieku do grup badanych. We wszystkich grupach przeprowadzono pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe. Oceniono parametry antropometryczne: wskaźnik masy ciała (BMI) i wskaźnik talia:biodra (WHR). Metodą bioimpedancji elektrycznej oznaczono procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (%BF). Wykonano podstawowe badania laboratoryjne. Stężenia insuliny oznaczono, stosując metodę radioimmunometryczną. Wskaźnik insulinowrażliwości M obliczono po wykonaniu euglikemicznej klamry metabolicznej.

Wyniki W badanych grupach stwierdzono znamienne wyższe stężenia insuliny oraz znamienne niższe wartości wskaźnika M w porównaniu z grupą kontrolną. U osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym występowały znamienne wyższe wartości insuliny oraz znamienne niższe wartości wskaźnika M w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem bez otyłości.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano:
— istnienie dodatnich korelacji pomiędzy logarytmem insuliny (lnINS) a logarytmem triglicerydów (lnTG), %FAT, WHR;
— istnienie ujemnych korelacji pomiędzy logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości (lnM) a lnTG, %FAT. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością wykazano:

— istnienie dodatnich korelacji pomiędzy logarytmem insuliny (lnINS) a BMI, %FAT, SBP, WHR;
 — istnienie ujemnych korelacji pomiędzy logarytmem wskaźnika insulinowrażliwości (lnM) a BMI, SBP.
 Najsilniejszy związek pomiędzy SBP a badanymi parametrami w analizie regresji wielokrotnej stwierdzono w modelach uwzględniających lnM oraz BMI lub lnM oraz lnHDL.

Wnioski 1. Nadciśnieniu i otyłości towarzyszą wyższe stężenia insuliny oraz zmniejszona insulinowrażliwość. 2. Współistniejąca z nadciśnieniem tętniczym otyłość jest silnym czynnikiem zwiększającym insulinemię oraz stopień insulinoporności. 3. Ujemna korelacja pomiędzy SBP a wskaźnikiem insulinowrażliwości M w grupie osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym oraz fakt, że w modelu regresji wieloczynnikowej lnM (w modelu z BMI lub lnHDL) okazał się niezależnym predyktorem wartości SBP, wskazuje na potencjalny udział insulinoporności w złożonej patogenie nadciśnienia związanego z otyłością.

Słowa kluczowe: nadciśnienie, otyłość, insulinowrażliwość, insulina

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 1, strony 43–50.

Piśmiennictwo

1. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Health Life, Geneva 2002
2. Zdrojewski T. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym 2002; II: 132–134.
3. Larimore J. A study of blood pressure in relation to type on bodily habitus. Arch. Intern. Med. 1923; 31: 567–572.
4. Higgins M., Kannel W., Garrison R., Pinsky J., Stokes J. Hazards of obesity: the Framingham experience. Acta Med. Scand. 1988; 723: 23–36.
5. Chiang B., Perlman L.V., Epstein F.H. Overweight and hypertension. Circulation 1969; 39: 403–421.
6. Truswell A., Kennelly B., Hansen J., Lee R. Blood pressure of Kung bushmen in Northern Bostwana. Am. Heart J. 1972; 84: 5–12.
7. Van Itallie T. The problem of obesity: health implications of overweight and obesity. Ann. Intern. Med. 1985; 103: 983–988.
8. Siani A., Cappuccio F., Barba G. i wsp. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti heart study. Am. J. Hypertens. 2002; 15 (9): 780–786.
9. Feskens E., Loeber J., Kromhout D. Diet and physical activity on determinant of hiperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. Am. J. Epidemiol. 1994; 140: 350–360.
10. Shimamoto K., Hirata A., Fukuoka M. i wsp. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. Hypertension 1994; 23 (supl. I): 29–33.
11. Laakso M., Edelman S., Brechtel G., Baron A. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: A novel mechanism for insulin resistance. J. Clin. Invest. 1990; 85: 1844–1852.
12. Fuenmayor N., Moreivra E., Cubeddu L. Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. Am. J. Hypertens. 1998; 11: 397–402.
13. Grassi G., Servalle G., Cattaneo B., Bolla G., Lanfranchi A., Columbo M. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. Hypertension 1995; 25: 560–563.
14. Grassi G., Colombo M., Lanfranchini A. Effects of body weight reduction on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in obese normotensive subjects. Proc. 7th European Meeting on Hypertension, Milan 1995; 73A.
15. Grundy S. Obesity, metabolic syndrom and coronary atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 2696–2698.
16. Bornfeldt K., Arnqvist H., Capron L. In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growth factor I and insulin. Diabetologia 1992; 35: 104–108.
17. Brook R., Bard R., Rubenfire M., Ridker P., Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. Am. J. Cardiol. 2001; 88: 1264–1269.
18. De Jongh R., Serne E., Ijzerman R. i wsp. Impaired microvascular function in obesity. Implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension and insulin resistance. Circulation 2004; 109: 2529–2535.
19. Sharma A. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? Hypertension 2004; 44: 12–19.
20. Hu R., Levin E., Pedram A., Frank H. Insulin stimulates production and secretion of endothelin from bovine endothelial cells. Diabetes 1993; 42: 351–358.
21. De Fronzo R., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol. 1979; 237: E214–E223.
22. Welborn T., Breckenridge A., Rubinstein A., Dollery C., Fraser T. Serum-insulin in essential and in peripheral vascular disease. Lancet 1966; 1: 1336–1337.
23. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. i wsp. Insulin resistance in essential hypertension. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 350–357.
24. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 374–381.
25. Shamiss A., Carroll J., Rosenthal T. Insulin resistance in secondary hypertension. Am. J. Hypertens. 1992; 5: 26–28.
26. Krotkiewski M. Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. Presse. Med. 1994; 23: 1393–1399.