

¹Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

²Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Zależność między objętością nerek a insulinemią u chorych z pierwotnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym

The relationship between kidney volume and insulinemia in nontreated essential hypertensives

Summary

Background Hypertension is a type of illness in which numerous metabolic disorders are detected, such metabolic disorders cause damage to many of the body's organs including kidneys. Moreover, arterial overpressure can frequently be observed in patients with chronic kidney disease. Kidneys in the first place participate in the maintenance of internal environment stability, nevertheless, they play an important role in transformation of carbohydrates as they are responsible for insulin degradation. It is also known that disorder of carbohydrates transformation along with disfunction of endothelium can often be seen in cases of primary overpressure.

Materials and methods The aim of the study was to evaluate the relationship between concentration of insulin in blood serum or kidneys volume in patients with non-treated primary hypertension and healthy persons. The study covered 25 patients with non-treated primary hypertension.

A control group consisted of 14 health volunteers. In both groups, kidneys volume was measured by USG, moreover, blood samples were taken from a vein in fasting state in order to evaluate the concentration of insulin, glucose and

creatinine. In both groups, urine was collected over 24 hrs and the excretion of N-acetyl- β -D-glucaminidase (NAG) and creatinine was assessed.

Results Insulin/Glucose Index as well as the excretion of NAG were significantly higher in patients with non-treated primary overpressure as compared to the control group. Also, there were significant differences in the ratio of Kidney Volume to Body Mass Index in patients with non-treated overpressure and the control group, the above differences resulted from much higher BMI in the group of patients with overpressure. Only in patients with overpressure correlation between insulinemia and KV/BMI amounted ($r = 0.441$; $p < 0.05$).

Conclusions Primary hypertension leads to disfunction of kidney ducts. Such disfunction may contribute to disturbances in carbohydrates transformation observed in cases of arterial hypertension.

key words: essentials hypertensive, diabetes mellitus, kidney volume, insulin

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 5, pages 335–339.

Adres do korespondencji: dr med. Michał Kozłowski
Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
faks: (52) 585-40-30
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428-5851

Wstęp

Pierwotne nadciśnienie tętnicze oraz jego powikłania, między innymi przewlekła niewydolność nerek, stanowią istotny problem społeczny i ekono-

Tabela I. Porównanie badanych grup**Table I.** Comparison of patients with essential hypertension and healthy volunteers

Badany parametr	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	SD	Grupa kontrolna	SD	Znamiennosc statystyczna
Wiek (lata)	40,43	11,13	40,07	11,18	NS
BMI [kg/m ²]	28,16	4,26	23,07	2,43	< 0,001
MAP [mm Hg]	122,92	7,42	84,4	10,51	< 0,001
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	160	13,71	115,36	14,34	< 0,001
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	103,6	5,81	68,92	9,02	< 0,001
WHR	0,9	0,09	0,83	0,1	< 0,05

BMI, *body mass index*, indeks masy ciała; WHR, *waist to hip ratio*, współczynnik talia/biodra; MAP, *mean arterial pressure*, średnie ciśnienie tętnicze

miczny. Nadciśnienie tętnicze jest zespołem chorobowym, w przebiegu którego stwierdza się liczne zaburzenia metaboliczne prowadzące do uszkodzenia wielu narządów, co znajduje istotne potwierdzenie kliniczne. Na przykład w Stanach Zjednoczonych choroby nerek z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym są drugą (po cukrzycy) przyczyną schyłkowej niewydolności nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego [1].

Jednak od dawna wiadomo, że zaburzona budowa nerki, a dokładniej wrodzone zmniejszenie ilości nefronów mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego [2, 3]. Nerki są odpowiedzialne przede wszystkim za utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego. Odgrywają one także istotną rolę w regulacji przemiany węglowodanowej, w tym są odpowiedzialne za procesy degradacji insuliny [4, 5]. Wiadomo również, że w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego bardzo często obserwuje się zaburzenia gospodarki węglowodanowej często z współistniejącymi zaburzeniami funkcji śródbłonna [6].

Celem pracy było znalezienie zależności między stężeniem insuliny w surowicy krwi a objętością nerek u osób z pierwotnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami zdrowymi.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u 25 chorych z dotychczas nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (11 kobiet i 14 mężczyzn), będących pod opieką Praktyki Lekarza Rodzinnego. Pomiarów ciśnienia tętniczego rozpoznania nadciśnienia dokonywano zgodnie ze Stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2003 roku. Grupę kontrolną stanowiło 14 zdrowych ochotników

(7 kobiet i 7 mężczyzn) zgodnych pod względem wieku z grupą badaną (tab. I).

W obu grupach na podstawie ultrasonograficznego pomiaru (aparatem USG Mediat system 3535, z sondą konwektorową 3,5 MHz) długości i szerokości nerki przy użyciu oprogramowania zainstalowanego w aparacie, które do wyznaczenia objętości narządów miękkich wykorzystuje elipsę, obliczono objętość nerek (w tab. II przedstawiono zsumowaną objętość nerek prawej i lewej podaną w cm³ — KV, *kidney volume*). U chorych z nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej pobrano krew żylną na czczo w celu oznaczenia stężenia insuliny (metoda immunoenzymatyczna, Abbot Lab.), glukozy i kreatyniny. W obu grupach przeprowadzono 24-godzinny zbiórki moczu i oznaczono wydalanie N-acetylo-β-D-glukozaminidazy (NAG) (metoda kolometryczna, Boehringer Mannheim) oraz kreatyniny. Filtrację kłębuszkową oceniono na podstawie klirensu kreatyniny, a wydalanie NAG przedstawiono jako IU/g_{cre}.

Do badania zakwalifikowano chorych, u których stężenie glukozy na czczo nie przekraczało 126 mg/%, a na podstawie badania osadu moczu wykluczono zakażenie układu moczowego.

Ciśnienie tętnicze badano metodą Korotkowa za pomocą sfigmomanometru ręcznego u osoby w pozycji siedzącej. Wszystkie dane liczbowe przedstawiono jako średnie arytmetyczne ± odchylenie standardowe średniej (SD, *standard deviation*). Do obliczeń statystycznych użyto programu komputerowego Statistica 5. Obecność rozkładu normalnego weryfikowano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Jednorodność wariancji sprawdzono testem Fishera. Zastosowano test *t*-Studenta w przypadku rozkładu normalnego i jednorodnych wariancji oraz testu Cochran-Coxa w przypadku rozkładu normalnego i niejedno-

Tabela II. Wyniki badań u chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym i w grupie osób zdrowych
Table II. Parameters patients with essential hypertension and healthy voluntaries

	Chorzy	SD	Kontrola	SD	p
Ciśnienie rozkurczone [mm Hg]	103,6	5,81	68,92	9,02	< 0,001
Ciśnienie skurczone [mm Hg]	160	13,71	115,36	14,34	< 0,001
BMI	28,16	4,26	23,7	2,43	< 0,001
Insulina [μ j./ml]	13,41	6,96	6,87	2,09	< 0,01
Glukoza [mg%]	97,82	8,68	92,35	7,44	< 0,01
Stosunek stężenia glukozy i insuliny	0,14	0,08	0,07	0,02	< 0,01
WHR	0,9	0,09	0,83	0,1	< 0,05
KV/BMI	8,85	1,38	10,37	1,3	< 0,01
KV [cm ³]	254,79	37,54	237,78	28,63	NS
Klirens kreatyniny [ml/min]	119,53	38,35	117,8	48,49	NS
NAG [jm./g _{cre.}]	2,75	1,69	1,82	1,46	< 0,05

KV, zsumowana objętość nerki prawej i lewej podana w cm³; KV/BMI, stosunek objętości nerek do wskaźnika masy ciała

rodnym wariancji. Dla danych, których rozkład nie był normalny, użyto testu U-Manna-Whitneya. Zależność między parametrami sprawdzono współczynnikiem korelacji liniowej Spearmana. Założono znamienne statystycznie wartości $p < 0,01$. Brak znamienności statystycznej oznaczono skrótem NS.

Wyniki

U pacjentów z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym zarówno stosunek stężeń glukozy i insuliny (*Insulin/Glukose Index*) $0,14 \pm 0,08$ vs. $0,07 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) oraz wydalanie NAG $2,75 \pm 1,69$ vs. $1,82 \pm 1,46$ ($p < 0,05$) były znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej.

Nie zaobserwowano natomiast statystycznie znamiennej różnicy wielkości całkowitej objętości nerek (KV) u osób z pierwotnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w przypadku stosunku objętości nerek w przeliczeniu do BMI (KV/BMI) stwierdzono znamienne statystycznie różnice między pacjentami z nadciśnieniem tętniczym a osobami zdrowymi $8,85 \pm 1,3$ vs. $10,37 \pm 1,3$ ($p < 0,01$), wynikające prawdopodobnie ze znamienne wyższych wartości BMI stwierdzanych w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym $28,16 \pm 4,26$ vs. $23,07 \pm 2,43$ ($p < 0,001$). Zaobserwowano natomiast statystycznie znamiennej ujemną korelację między stężeniem insuliny a stosunkiem KV/BMI u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ($r = -0,441$; $p < 0,05$), natomiast w grupie osób zdrowych nie obserwowano takich korelacji.

Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze jest zespołem chorobowym, w przebiegu którego stwierdza się liczne zaburzenia metaboliczne [7–9], mogące w konsekwencji doprowadzić do uszkodzenia wielu narządów, w tym zarówno serca, jak i nerek [10]. We wcześniejszych doniesieniach zauważono, że istnieje bardzo silny związek między hiperinsulinemią a przerostem mięśnia lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [11].

W pierwotnym nadciśnieniu tętniczym obserwuje się także istotne zaburzenia funkcji nerek — przede wszystkim dochodzi do zaburzeń ukrwienia nerki, co doprowadza w pierwszej kolejności do upośledzenia funkcji cewek nerkowych, czego wyrazem jest znamienne wyższe statystycznie wydalanie NAG z moczem u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą osób zdrowych [9, 11, 12]. Od dawna wiadomo, że nerki odgrywają również istotną rolę w gospodarce węglowodanowej ustroju. To właśnie w nerkach, a ściślej ujmując, w cewce proksymalnej nefronu następuje degradacja insuliny, co ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż od lat wiadomo o znacznym spadku zapotrzebowania na insulinę egzogenną u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz cukrzycą. Ale nerki, podobnie jak wątroba, uczestniczą w procesach regulacji glikemii. W komórkach cewek nerkowych może się odbywać zarówno proces glikogenolizy realizowany dzięki obecności glukozy-6-fosfatazy oraz procesy glukoneogenezy. Wiadomo również, że około 25% glukozy uwalnianej do krwioobiegu w okresie między posiłkami jest pochodzenia nerkowego. Glukoza ta powstaje przede wszyst-

kim w wyniku glukoneogenezy, czyli przekształcania niewęglowodanowych substratów w glukozę [13]. Uwzględniając rolę nerek w regulacji gospodarki węglowodanowej, nie można wykluczyć, że część zaburzeń obserwowanych w naciśnieniu tętniczym jest spowodowana uszkodzeniem tego narządu. W przeprowadzonym badaniu wykazano cechy uszkodzenia cewkowo-śródmiąższowego nerek, czego wyrazem jest zwiększone wydalanie NAG u chorych z naciśnieniem tętniczym, co potwierdziły wcześniejsze badania [6, 12]. Nie można również wykluczyć, że hiperinsulinemia obserwowana u pacjentów z nieleczonym naciśnieniem tętniczym może być wynikiem upośledzonej degradacji tego hormonu przez nerki. Z kolei nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzący do tak często obserwowanej otyłości brzusznej współlistnie często z licznymi zaburzeniami metabolicznymi, a przede wszystkim prowadzi do hiperinsulinemii i hiperglikemii. Hiperinsulinemia występująca w naciśnieniu tętniczym wynika przede wszystkim z oporności tkanek, zwłaszcza mięśni szkieletowych, na ten hormon, ale rozważając przyczyny zaburzeń gospodarki węglowodanowej w naciśnieniu tętniczym, nie należy pomijać roli nerek, które są odpowiedzialne za degradację insuliny. Uszkodzenie cewkowo-śródmiąższowe nerek obserwowane w naciśnieniu tętniczym może prowadzić do upośledzenia degradacji insuliny i przyczynić się do obserwowanej hiperinsulinemii. Nie można wykluczyć, że ten niekorzystny stan może dodatkowo potęgować tak często obserwowana w naciśnieniu otyłość, wynikająca w znacznej mierze z przyrostu tkanki tłuszczowej i powstająca w ten sposób dysproporcja między wzrastającą masą tkanki tłuszczowej a postępującym upośledzeniem funkcji śródmiąższu nerek.

Wnioski

W przebiegu nielezonego pierwotnego naciśnienia tętniczego dochodzi do upośledzenia funkcji cewek nerkowych. Upośledzenie funkcji cewek nerkowych może być jedną z przyczyn obserwowanych w naciśnieniu tętniczym zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Serdecznie dziękujemy panu dr. Andrzejowi Siekierzce za udzieloną pomoc w przygotowaniu niniejszego artykułu.

Streszczenie

Wstęp Naciśnienie tętnicze jest zespołem chorobowym, w przebiegu którego stwierdza się liczne zabu-

rzenia metaboliczne prowadzące do uszkodzenia wielu narządów, w tym także nerek. Z kolei bardzo często w przebiegu przewlekłej choroby nerek obserwuje się naciśnienie tętnicze. Nerki uczestniczą przede wszystkim w utrzymaniu stałości środowiska wewnętrznego, ale odgrywają one także istotną rolę w regulacji przemiany węglowodanowej, w tym są odpowiedzialne za procesy degradacji insuliny. Wiadomo również, że w przebiegu pierwotnego naciśnienia tętniczego bardzo często obserwuje się zaburzenia gospodarki węglowodanowej często z współistniejącymi zaburzeniami funkcji śródbłonka.

Materiały i metody Celem pracy było znalezienie zależności między stężeniem insuliny w surowicy krwi a wielkością czy objętością nerek u osób z pierwotnym nieleczonym naciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami zdrowymi. Badanie przeprowadzono u 25 chorych z dotychczas nieleczonym pierwotnym naciśnieniem tętniczym. Grupę kontrolną stanowiło 14 zdrowych ochotników. W obu grupach wykorzystując USG, obliczono objętość nerek, pobrano także krew żylną na czczo w celu oznaczenia stężenia insuliny, glukozy i kreatyniny. W obu grupach przeprowadzono 24-godzinny zbiórki moczu i oznaczono wydalanie N-acetylo- β -D-glukozaaminidazy (NAG) oraz kreatyniny.

Wyniki U pacjentów z nieleczonym pierwotnym naciśnieniem tętniczym zarówno stosunek stężenia glukozy i insuliny (*Insulin/Glukose Index*) oraz wydalanie NAG były znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej. Także stosunek objętości nerek (KV) do wskaźnika masy ciała (KV/BMI) u pacjentów z nieleczonym naciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej były istotnie statystycznie różne, a różnice te wynikały ze znamienne wyższych wartości BMI stwierdzanych w grupie pacjentów z naciśnieniem tętniczym. Tylko u chorych z naciśnieniem tętniczym stwierdzono korelację między insulinemią a KV/BMI ($r = -0,441$; $p < 0,05$).

Wnioski W przebiegu pierwotnego naciśnienia tętniczego dochodzi do upośledzenia funkcji cewek nerkowych. Upośledzenie funkcji cewek nerkowych może być jedną z przyczyn obserwowanych w naciśnieniu tętniczym zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

słowa kluczowe: pierwotne naciśnienie tętnicze, cukrzyca, objętość nerek, insulina
Naciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 5, strony 335–339.

Piśmiennictwo

1. Freedman B.I., Iskander S.S., Appel R.G. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25: 207.
2. Brenner B.M., Mackenzie H.S. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int.* 1997; 63 (supl.): 124–127.

3. Keller G., Zimmer G., Mall G., Ritz E., Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 101–108.
4. Adroge H.J. Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int.* 1992; 42: 1266–1282.
5. Stumvoll M. Glucose production by humans kidney — its importance has been underestimated. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2996–2999.
6. Kretowicz M., Ukleja-Adamowicz M., Stróżecki P. i wsp. Wpływ terapii losartanem i trandolapilem na glukozę, insulinę, homocysteinę oraz czynnik von Willebranda u chorych z pierwotnym łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004, 8: 45–51.
7. Abraham P.A., Mascioli S.R., Launer C.A. Urinary albumin and N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase excretions in mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 965.
8. Egan B.M., Greene E.L., Goodfriend T.L. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: (supl.): 116–125.
9. Kretowicz M., Ukleja-Adamowicz M., Stróżecki P. i wsp. Czy istnieją zależności pomiędzy niektórymi zaburzeniami metabolicznymi a wybranymi wskaźnikami uszkodzenia nerek u chorych z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2000; CIV. 3 (9): 563–567.
10. Venkat Ramon G., Clark A., Campbell S., Watkins L., Osmond O. Is blood pressure related to kidney size and shape. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 728–730.
11. Stróżecki P., Kretowicz M., Zarzycka-Lindner G., Zbie-ranek-Dębicka I., Odrowąż-Sypniewska G., Manitus J. Hyperinsulinemia and left ventricular structure in essential hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl. 2): S230–S231 (abstr.).
12. Bosomworth M.P., Aparicio S.R., Hay A.W.M. Urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase-A marker of tubular damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 620–626.
13. Stumvoll M. Glucose production by the human kidney — its importance has been underestimated. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2996–2999.
14. Anastasio P., Spital L., Frangiosa A. i wsp. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 1144–1148.