

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>3</sup>Klinika Wad Wrodzonych, Instytut Kardiologii w Warszawie

# Stężenie leptyny w osoczu a dobowy rytm ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i współistniejącą otyłością

## Plasma Leptin Concentration and Blood Pressure Rhythm in Obese Patients with Essential Hypertension

### Summary

**Background** Leptin, important for body weight regulation, may be involved in blood pressure regulation in essential hypertension. The aim of the study was to evaluate plasma leptin concentration in relation to diurnal blood pressure in essentially hypertensive obese patients.

**Material and methods** The study included 48 obese male subjects (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) in the age range from 20 to 54 years: group 1 consisted of 28 obese hypertensive pts (mean age: 49 ± 10 yrs), group 2 included 20 obese normotensive subjects mean age: 46 ± 11 yrs. In both groups 24-h ABPM and echocardiographic evaluation were performed. Blood samples for leptin, insulin, angiotensin II, catecholamines and other biochemical evaluations were withdrawn.

**Results** Our results indicate statistically higher plasma leptin concentration in obese hypertensive patients as compared to

obese normotensive subjects. A positive correlation was found between plasma leptin level and BMI in both groups (group 1:  $r = 0.81$ ,  $p < 0.01$ ; group 2:  $r = 0.83$ ,  $p < 0.01$ ). In obese hypertensive group a significant correlation was detected between plasma leptin concentration and mean values of systolic blood pressure during the day ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ) and during the night ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.05$ ). Also there was significant correlation between plasma leptin level and heart rate during the night ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion** Our results indicate relationship between plasma leptin concentration and diurnal BP rhythm in obese hypertensive patients.

**key words:** essential hypertension, obesity, leptin, blood pressure diurnal rhythm

*Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 3, pages 149–156.*

Adres do korespondencji: dr med. Bogna Puciłowska  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego  
Instytut Kardiologii  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa,  
tel.: (027) 226–43–39, faks: (027) 226–45–17

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

### Wstęp

W ostatnich latach wykazano, że adipocyty pełnią rolę w regulacji wysokości ciśnienia tętniczego i wytwarzają wiele biologicznie czynnych substancji, a zwłaszcza leptynę, angiotensynogen, adiponektynę, czynnik TNF  $\alpha$  oraz nowo wyodrębnioną substancję określaną mianem rezystyny [1–4].

Leptyna jest peptydem syntetyzowanym i uwalnianym do krwiobiegu przede wszystkim przez komórki tkanki tłuszczowej. Wpływ biologiczny wywiera, działając na specyficzne receptory, występujące przede wszystkim w obrębie podwzgórza i adipocytów oraz w sercu, nerkach i wątrobie [4].

Leptyna pełni istotną rolę w regulacji procesów energetycznych, co wykazano w warunkach zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych. Stwierdzono korelację między stężeniem leptyny w osoczu a wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), zawartością tkanki tłuszczowej oraz stężeniem insuliny na czczo [5–7].

Przypuszcza się, że leptyna może mieć znaczenie w patogenezie nadciśnienia pierwotnego. W warunkach doświadczalnych wykazano, że omawiany peptyd zwiększa aktywność układu współczulnego, wywiera działanie mitogenne, wpływa na regulację wollemii i działa ośrodkowo, zmniejszając uwalnianie neuropeptydu Y z podwzgórza [8, 9].

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że u szczurów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym trwający kilka dni dożylny wlew leptyny wywiera silny efekt presyjny oraz powoduje zwiększenie częstotliwości rytmu serca (HR, *heart rate*) [10, 11].

W piśmiennictwie istnieją doniesienia wskazujące na podwyższone stężenie leptyny u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne oraz korelację z wartością średniego ciśnienia tętniczego i stopniem insulinooporności [12–14].

Stwierdzono również, że u potomstwa chorych na nadciśnienie tętnicze istnieje zależność między stężeniem leptyny i angiotensynogenu we krwi, co przemawia za związkiem aktywności układu renina-angiotensyna z omawianym peptydem u osób należących do grupy dużego ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Wyniki najnowszych badań sugerują, że leptyna — podobnie jak homocysteina — może być czynnikiem ryzyka rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Wykazano, że stężenie omawianego hormonu jest znamienne wyższe w populacji chorych po przebytych udarze mózgu i chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi powikłaniami narządowymi — między innymi z przerostem mięśnia sercowego [12, 15].

W dostępnym piśmiennictwie jest stosunkowo niewiele doniesień oceniających związek pomiędzy leptyną a dobowym rytmem ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i innymi współistniejącymi składowymi zespołu metabolicznego.

Celem pracy było ustalenie zależności między stężeniem leptyny w osoczu a dobowym rytmem ciśnienia tętniczego i HR u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, współistniejącym z otyłością.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 48 otyłych mężczyzn (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) w wieku 20–54 lata, których na podstawie 24-godzinnej automatycznej rejestracji ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) podzielono na dwie grupy.

Pierwszą grupę stanowiło 28 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i współistniejącą otyłością (średnia wieku 49 ± 10 lat), drugą — 20 osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i otyłością (średnia wieku 46 ± 11 lat).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym nie przyjmowali leków hipotensyjnych w okresie przynajmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. Od każdego z pacjentów uzyskano pisemną zgodę na przeprowadzenie badań, których protokół zatwierdziła wcześniej Komisja Etyczna Instytutu Kardiologii. Charakterystykę kliniczną grupy 1 i grupy 2 przedstawia tabela I.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych diagnostykę mającą na celu wykluczenie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. Z badań wyłączono pacjentów z chorobą wieńcową, niewydolnością serca, chorobami nerek i wątroby, cukrzycą typu 2.

U osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym diagnostyka obejmowała RTG klatki piersiowej, EKG, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz oznaczenie podstawowych parametrów laboratoryjnych. W obydwu badanych grupach obliczono BMI.

W obu grupach wykonano 24-godzinną automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego (aparatem firmy SpaceLabs 90207), na podstawie której oceniano średnie wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) w okresie dnia (6.00–22.00) i nocy (22.00–6.00), HR w analogicznych okresach doby oraz nocny spadek ciśnienia tętniczego (obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w okresie nocy powyżej 10% wartości z okresu dnia). Stosowano mankiety o szerokościach 24–32 cm, 32–42 cm, 42–52 cm — w zależności od szerokości ramienia.

Próbki krwi w celu oznaczenia stężenia leptyny w osoczu oraz innych oznaczeń biochemicznych pobierano w godzinach rannych (między 7.00 a 9.00) na czczo po 60 minutach przebywania w pozycji leżącej.

Oznaczenie stężenia leptyny w osoczu wykonano, stosując metodę radioimmunologiczną za pomocą zestawu firmy Linco Research Inc., oznaczenie stężenia insuliny w osoczu — metodą immunoradiometryczną za pomocą zestawu firmy Polaton Świerk, oznaczenia stężenia katecholamin (adrenaliny i noradrenaliny)

**Tabela I.** Charakterystyka grup**Table I.** The characteristics of groups

Parametr	Otyłość i prawidłowe ciśnienie tętnicze	Otyłość i nadciśnienie tętnicze	p
Liczba chorych	20	28	
Wiek (lata)	47 ± 11	49 ± 10	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	32 ± 3	33 ± 4	NS
ABPM — średnia wartość ciśnienia tętniczego [mm Hg]			
Doba			
SBP	118 ± 11	146 ± 15	< 0,001
DBP	73 ± 5	91 ± 11	< 0,001
Dzień			
SBP	121 ± 12	152 ± 16	< 0,001
DBP	76 ± 6	96 ± 11	< 0,001
Noc			
SBP	109 ± 11	130 ± 17	< 0,01
DBP	65 ± 5	79 ± 11	< 0,001
ABPM — średnia wartość HR (uderzenia/min)			
Doba			
	74 ± 8	78 ± 8	< 0,05
Dzień			
	77 ± 7	83 ± 8	< 0,05
Noc			
	63 ± 7	68 ± 9	NS

w osoczu — metodą HPLC za pomocą zestawu firmy BioRad (Niemcy), oznaczenia stężenia angiotensyny II w osoczu — metodą radioimmunologiczną RIA za pomocą zestawu firmy Buhlmann (Szwajcaria).

Badania echokardiograficzne wykonano za pomocą aparatu Hewlett-Packard Sonos 2500. Podstawą oceny morfologicznej i czynnościowej lewej komory była pełna ocena echograficzna (M-mode, 2D i badanie dopplerowskie) z oceną wskaźnika masy lewej komory metodą Devereux.

Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory mierzono w prezentacji M-mode na początku zespołu QRS zapisu EKG, a skurczowy w momencie maksymalnego zbliżenia przegrody międzykomorowej do tylnej ściany lewej komory. Przepływ krwi przez zastawkę mitralną był rejestrowany metodą pulsacyjnego badania dopplerowskiego w sposób standardowy.

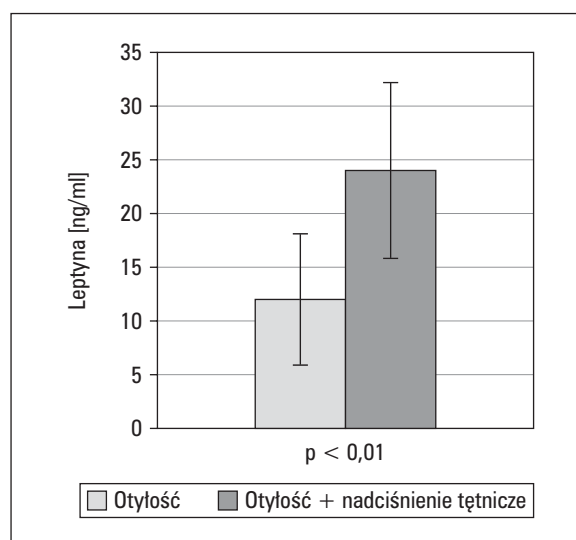
Obliczenia statystyczne wykonano, stosując program SPSS-PC+. Obliczone wyniki podano w postaci średniej + SD. Wartości porównywano za pomocą testu t-Studenta, zaś do oceny zależności między badanymi zmiennymi użyto współczynników korelacji Pearsona. Za znamienne statystycznie przyjęto wartości  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Znamienne wyższe stężenie leptyny stwierdzono w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym ze

współistniejącą otyłością niż w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem i otyłością ( $24 \pm 8$  vs.  $12 \pm 6$  ng/ml,  $p < 0,01$ ) (ryc. 1).

Porównanie grupy 1 z grupą 2 wykazało, że stężenie insuliny na czczo było wyższe w pierwszej z nich ( $19 \pm 10$  vs.  $13,8 \pm 8$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono różnic w stężeniu glukozy na czczo pomiędzy obydwoimi grupami ( $4,88 \pm 0,7$  vs.  $4,92 \pm$



**Rycina 1.** Porównanie stężenia leptyny w osoczu u chorych otyłych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i z nadciśnieniem

**Figure 1.** Comparison of plasma leptin concentration between obese normotensive subjects and obese hypertensive patients

**Tabela II.** Porównanie stężenia adrenaliny, noradrenaliny i angiotensyny II w osoczu u otyłych chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i z nadciśnieniem**Table II.** Comparison of plasma adrenaline, noradrenaline and angiotensin II concentrations between normotensive obese subjects and obese hypertensive patients

Stężenie w surowicy	Otyłość i prawidłowe ciśnienie tętnicze	Otyłość i nadciśnienie tętnicze	p
Adrenalina [ $\mu\text{g}/24\text{h}$ ]	29 $\pm$ 12	39 $\pm$ 20	NS
Noradrenalina [ $\mu\text{g}/24\text{h}$ ]	226 $\pm$ 73	270 $\pm$ 70	NS
Angiotensyna II [pg/ml]	5,1 $\pm$ 2,5	6,4 $\pm$ 2,9	NS

$\pm$  0,6 mmol/l). Nie zanotowano istotnych różnic stężeń katecholamin i angiotensyny II między obu badanymi grupami (tab. II).

Wskaźnik masy lewej komory był większy w grupie otyłych pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (111  $\pm$  20 *vs.* 101  $\pm$  16;  $p < 0,05$ ).

Częstotliwość rytmu serca w okresie dnia (83  $\pm$  7 *vs.* 77  $\pm$  8 uderzeń/min;  $p < 0,05$ ) i w okresie nocy (68  $\pm$  7 *vs.* 63  $\pm$  6 uderzeń/min;  $p < 0,05$ ) była większa w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością niż u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i otyłością.

W obu badanych grupach stwierdzono istotne dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a wartościami BMI — dla grupy z otyłością i nadciśnieniem tętniczym  $r$  (współczynnik korelacji) = 0,81,  $p < 0,01$ , zaś dla grupy z otyłością i prawidłowym ciśnieniem tętniczym  $r = 0,83$ ,  $p < 0,01$ .

W obu grupach wykazano także istotne zależności między stężeniem leptyny a stężeniem insuliny; dla grupy 1:  $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ , zaś dla grupy 2:  $r = 0,70$ ,  $p < 0,05$ .

W grupie 1 oraz w grupie 2 nie stwierdzono zależności między stężeniem w osoczu leptyny a stężeniem katecholamin i angiotensyny II. W obydwu badanych grupach nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a wskaźnikiem masy lewej komory serca.

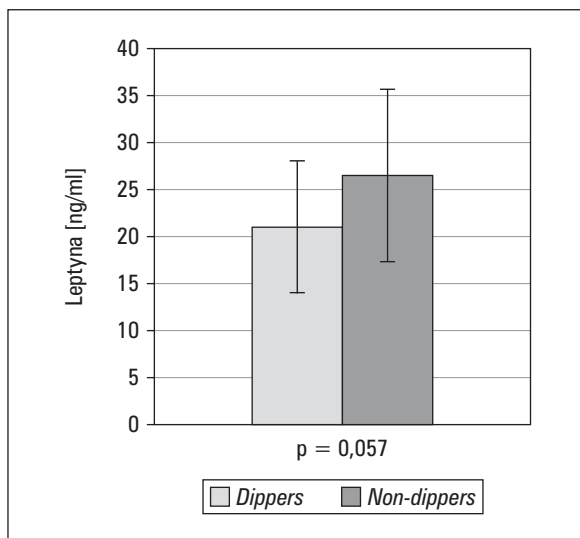
W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością stwierdzono istotne korelacje między stężeniem leptyny a średnimi wartościami SBP z okresu dnia ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ) i nocy ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Ponadto w tej grupie wykazano zależność między stężeniem leptyny a HR w okresie nocy i w godzinach wczesnorannych ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

Nie zanotowano istnienia powyższych zależności w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i otyłością (tab. III).

Ponadto w grupie otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano tendencję do wyższego stężenia leptyny u tych osób, u których nie występował nocny spadek ciśnienia (9 chorych), niż u chorych ze spadkiem ciśnienia równym 10% i więcej w okresie nocy (19 chorych) (26,5  $\pm$  9 *vs.* 21  $\pm$  7;  $p = 0,057$ ). Różnica nie była statystycznie znamienna (ryc. 3).

**Tabela III.** Korelacje stężenia leptyny i wybranych parametrów w grupie chorych z otyłością i prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz z otyłością współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym**Table III.** Correlations between plasma leptin concentration and other selected parameters in obese normotensive subjects and hypertensive obese patients

Parametr	Otyłość		Otyłość + nadciśnienie tętnicze	
BMI	$r = 0,83$	$p < 0,01$	$r = 0,81$	$p < 0,01$
Insulina	$r = 0,70$	$p < 0,01$	$r = 0,64$	$p < 0,05$
ABPM dzień SBP	$r = 0,25$	$p = 0,61$	$r = 0,45$	$p < 0,05$
ABPM noc DBP	$r = 0,30$	$p = 0,58$	$r = 0,55$	$p < 0,05$
ABPM noc HR	$r = 0,20$	$p = 0,70$	$r = 0,36$	$p < 0,05$



**Rycina 2.** Porównanie stężenia leptyny w osoczu u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym i brakiem spadku nocnego ciśnienia (*non-dippers*) oraz obniżeniem ciśnienia w nocy (*dippers*)

**Figure 2.** Comparison of plasma leptin concentration between hypertensive obese dippers and non-dippers

## Dyskusja

Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wskazują, że leptyna — hormon produkowany głównie przez adipocyty i spełniający istotną rolę w regulacji łaknienia i wydatkowania energii — może uczestniczyć w regulacji ciśnienia tętniczego [1–4].

Postuluje się udział leptyny w patogenezie nadciśnienia pierwotnego, podkreśla się zwłaszcza związek omawianego hormonu z układem współczulnym oraz układem renina-angiotensyna [16].

Wyniki dotychczasowych badań, oceniających stężenie leptyny w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, są rozbieżne i nie pozwalają na jednoznaczną ocenę stężenia omawianego hormonu [8].

W pracach Agaty i wsp., Sutera i wsp. oraz Hirose i wsp. wykazano wyższe stężenie leptyny w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [13, 17, 18].

Natomiast wyniki badań Adamczaka i wsp. oraz Mrozikiewicz-Rakowskiej nie wskazują na istnienie różnic w stężeniu leptyny w osoczu między chorymi z nadciśnieniem pierwotnym a osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [5, 19].

Należy jednak zaznaczyć, że porównywanie wyników uzyskanych przez poszczególnych autorów jest trudne, bowiem grupy chorych różniły się między sobą stopniem zaawansowania nadciśnienia, wartościami BMI oraz metodą pomiaru ciśnienia tętniczego (pomiaru tradycyjne *vs.* ABPM).

Wyniki własne wskazują, że stężenie leptyny w osoczu było statystycznie wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością niż u otyłych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Stwierdzono również statystycznie wyższe stężenie w osoczu insuliny w grupie 1 niż w 2.

W obydwu grupach zaobserwowano istnienie statystycznej korelacji między stężeniem leptyny we krwi a BMI i stężeniem insuliny w osoczu, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [8, 17–19].

Należy podkreślić, że w obecnej pracy stężenie leptyny oceniano u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą otyłością, czyli dwiema ważnymi składowymi zespołu metabolicznego, predysponującego do rozwoju miażdżycy oraz choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu.

Raport JNC 7 z 2003 roku zalicza otyłość do jednych z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego [20].

Na podstawie wyników programu Pol-MONICA Bis z 2001 roku oszacowano, że w ogólnej dorosłej populacji polskiej (20–74 lata) otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) występuje u 28% mężczyzn i 29% kobiet. Stwierdzono, że częstość nadciśnienia tętniczego wynosi 70% i 65% odpowiednio u mężczyzn i kobiet z otyłością [21].

Stężenie leptyny w osoczu zależy przede wszystkim od wielkości masy tkanki tłuszczowej, a wyższe stężenie hormonu stwierdza się u osób otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała [8].

Interesujące, że w przeprowadzonym badaniu, mimo porównywalnych wartości BMI stężenie leptyny było statystycznie wyższe u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym niż u osób z prawidłowym ciśnieniem i otyłością.

Może to sugerować, że nakładanie się dwóch składowych zespołu metabolicznego — niezależnie przebiegających z podwyższonym stężeniem leptyny w osoczu — powoduje bardziej wyrażony wzrost hormonu we krwi niż u osób z izolowaną otyłością.

Również w badaniu Mrozikiewicz-Rakowskiej, przeprowadzonym w porównywalnej liczebnie grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością, obserwowano tendencję do wyższych wartości stężenia leptyny w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością niż u otyłych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [19].

Wyższe stężenie leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością może być związane z bardziej nasiloną insulinoopornością i/lub większą aktywnością układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna.

W dotychczasowych badaniach klinicznych u osób z podwyższoną aktywnością układu współczulnego,



ocenianą na podstawie stężenia noradrenaliny w osoczu, wykazano wyższe stężenia leptyny w osoczu niż u osób z prawidłową aktywnością układu współczulnego. Stwierdzono również występowanie znamiennej dodatniej korelacji między leptynemią a aktywnością włókien współczulnych, zaopatrujących mięśnie [8].

We wcześniej wspomnianych badaniach Mrozikiewicz-Rakowskiej nie wykazano różnic w stężeniu noradrenaliny w osoczu między otyłymi chorymi z nadciśnieniem tętniczym a osobami z prawidłowym ciśnieniem i otyłością. W obydwu grupach stwierdzono istnienie ujemnej korelacji między stężeniem leptyny w osoczu a stężeniem noradrenaliny we krwi [19].

Wyniki własne również nie wskazują na istnienie znamiennych różnic w stężeniu adrenaliny i noradrenaliny pomiędzy grupą 1 a grupą 2, choć obserwowano tendencje do wyższych wartości stężenia katecholamin w grupie otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nie stwierdzono jednak związku pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a stężeniem adrenaliny i noradrenaliny w osoczu zarówno w grupie 1, jak i w grupie 2.

Nie wykazano także istnienia korelacji między stężeniem leptyny w osoczu a stężeniem angiotensyny II, odzwierciedlającej aktywność układu renina-angiotensyna.

Postuluje się, że wpływ leptyny na regulację ciśnienia tętniczego może być związany ze wzrostem aktywności układu renina-angiotensyna. U chorych z nadciśnieniem pierwotnym wykazano bowiem znamienne korelację pomiędzy leptynemią a aktywnością reninową osocza [8, 22, 23].

Stwierdzono również, że u potomstwa chorych na nadciśnienie tętnicze istnieje zależność między stężeniem leptyny i angiotensynogenu we krwi, co przemawia za związkiem aktywności układu renina-angiotensyna z omawianym peptydem u osób należących do grupy ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [22, 23].

Wyraża się pogląd, że nadciśnienie tętnicze współistniejące z innymi składowymi zespołu metabolicznego przebiega z bardziej zaawansowanymi powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego.

Postuluje się, że również leptyna może uczestniczyć w rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. W jednym z badań wykazano istnienie związku pomiędzy leptynemią a stopniem zaawansowania retinopatii nadciśnieniowej [24–27].

Paolisso i wsp. stwierdzili w grupie mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym istnienie znamiennej korelacji między stężeniem leptyny w osoczu a echokardiograficznymi parametrami, odzwierciedlającymi przerost mięśnia lewej komory [28].

Wyniki własne wskazują na wyższy wskaźnik masy lewej komory u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętni-

czym i otyłością. Nie wykazano jednak związku między stężeniem leptyny we krwi a wskaźnikiem masy lewej komory w grupie 1 oraz w grupie 2.

Wynik przeprowadzonego badania wskazuje na istnienie związku między stężeniem leptyny w osoczu a średnimi wartościami SBP w ciągu dnia oraz nocy.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na istnienie takiej zależności dla DBP, jakkolwiek ocena ciśnienia tętniczego nie zawsze opierała się na jego 24-godzinnym automatycznym pomiarze.

Należy podkreślić, że SBP posiada większe znaczenie prognostyczne w przewidywaniu powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

Wyniki badań własnych wskazują na istnienie zależności między stężeniem leptyny a HR w okresie nocy i w godzinach wczesnorannych, związanych ze zwiększoną częstością epizodów sercowo-naczyniowych. Należy również zaznaczyć, że tachykardię uważa się za niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Wynik dotychczasowych badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że wyższe stężenie leptyny u chorych z nadciśnieniem pierwotnym wiąże się z większą HR [29–31].

Narkiewicz i wsp. wykazali, że średnia HR, oceniana przez 24 godziny, pozostaje w związku (niezależnie od innych czynników) ze stężeniem leptyny w osoczu [32, 33].

Również Mrozikiewicz-Rakowska stwierdziła związek pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a HR u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym [19].

Wyniki badań własnych wskazują na tendencję do wyższego stężenia leptyny w osoczu u chorych bez nocnego spadku ciśnienia tętniczego (*non-dippers*), a więc w grupie bardziej narażonej na rozwój powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Można przypuszczać, że większa liczebność grupy chorych mogłaby się przyczynić do osiągnięcia statystycznie znamiennej różnicy. Podsumowując, przeprowadzone badania wskazują na wyższe stężenie leptyny w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, współistniejącym z otyłością, niż u otyłych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

## Wniosek

Wykazano istnienie związku pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a wartościami SBP w ciągu dnia i nocy oraz HR w okresie nocy. Może to wskazywać na rolę leptyny w zaburzonej regulacji ciśnienia tętniczego i rozwoju powikłań narządowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z otyłością — dwóch ważnych składowych zespołu metabolicznego.

## Streszczenie

**Wstęp** Dotychczasowe obserwacje eksperymentalne i kliniczne wskazują na udział leptyny w regulacji ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem i innymi składowymi zespołu metabolicznego. Celem pracy było ustalenie zależności między stężeniem leptyny w osoczu a dobowym rytmem ciśnienia tętniczego i częstotliwością rytmu serca (HR) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym współistniejącym z otyłością.

**Materiał i metody** Badaniami objęto 48 otyłych mężczyzn (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) w wieku 20–54 lata: grupę 1 stanowiło 28 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i współistniejącą otyłością (średnia wieku 49 ± 10 lat), grupa 2 obejmowała 20 osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i otyłością (średnia wieku 46 ± 11 lat).

W obydwu grupach wykonano 24-godzinną automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego krwi (aparatem firmy SpaceLabs 90207). Próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia leptyny, insuliny, angiotensyny II, katecholamin w osoczu oraz innych oznaczeń biochemicznych pobierano w godzinach rannych (między 7.00 a 9.00) na czczo po 60 min przebywania w pozycji leżącej.

Badania echograficzne zostały wykonane aparatem Hewlett-Packard Sonos 2500. Podstawą oceny morfologicznej i czynnościowej lewej komory była pełna ocena echograficzna (M-mode, 2D i badanie dopplerowskie) z oceną wskaźnika masy lewej komory metodą Devereux.

**Wyniki** W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą otyłością stwierdzono znamienne wyższe stężenie leptyny niż w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym bez otyłości. W obu badanych grupach pacjentów stwierdzono istotne dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a wartościami BMI; dla grupy z otyłością i nadciśnieniem  $r = 0,81$ ,  $p < 0,01$ , dla grupy z otyłością  $r = 0,83$ ,  $p < 0,01$ . W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością zaobserwowano istotne korelacje między stężeniem leptyny a średnimi wartościami SBP z okresu dnia ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ) i nocy ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Ponadto w tej grupie wykazano istnienie zależności między stężeniem leptyny a częstotliwością rytmu serca w okresie nocy i w godzinach wczesnorannych ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

**Wniosek** Uzyskane wyniki badań wskazują na związek pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a dobowym rytmem ciśnienia tętniczego u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z otyłością.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie pierwotne, otyłość, leptyna, dobowy rytm ciśnienia tętniczego

*Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 3, strony 149–156.*

## Piśmiennictwo

- Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Intern. J. Obes.* 1998; 22: 1145–1158.
- Shuldinger A.R., Yang R., Gong D.W. Resistin, obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1345–1346.
- Beige J., Engeli S., Distler A., Sharma A.M. Angiotensin gene expression in human adipose tissue. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 1): S28.
- Alessi M.C., Peiretti F., Morange P., Henry M., Nalbone G., Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860–867.
- Adamczak M., Kokot F., Więcek A. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 503–509.
- Hall J.E., Brands M.W., Dixon W.N., Smith M.J. Obesity--induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292–299.
- Chen Y., Rennie D.C., Lockinger L.A., Dosman. Association between obesity and high blood pressure: Reporting bias related to gender and age. *Intern. J. Obes.* 1998; 22: 771–777.
- Adamczak M., Kokot F., Więcek A. Leptyna — czy uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego. *Post. N. Med.* 2002; 15: 129–132.
- Adamczak M., Więcek A., Kokot F. Czy leptyna uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 52–58.
- Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivitz W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
- Shek E., Brands M.W., Hall J.E. Chronic leptin infusion increase arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.
- Mark A.L., Correia M., Morgan D.A., Sheffer R.A., Haynes W.G. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33 (cz. II): 537–541.
- Hirose H., Saito I., Tsujijoka M., Mori M., Kawabe H., Saruta T. The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J. Hypertens.* 1998; 16: 2007–2012.
- Majkowska L. Insulinooporność i hiperinsulinemia a sódowrażliwość ciśnienia tętniczego u otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym granicznym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3 (supl. 1): 1–70.
- Suter P.M., Locher R., Hasler E., Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1305–1311.
- Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 103S–115S.
- Suter P.M., Locher R., Hasler R. i wsp. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1305–1311.
- Agata J., Masuda A., Takada M. i wsp. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 10: 1171–1174.
- Mrozikiewicz-Rakowska B., Pupek-Musialik D. Czy leptyna i noradrenalina uczestniczą w kształtowaniu nadciśnienia tętniczego u osób otyłych? *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 89–96.

20. Lenfant C., Chobanian A.V., Jones D.W. i wsp. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003; 41: 1178–1179.
21. Rywik S., Piotrowski W., Pająk A. i wsp. Nadwaga i otyłość a zaburzenia metaboliczne w losowych próbkach populacji polskiej w wieku 20–74 lat — program POL-MONICA BIS. *Med. Metab.* 2003; 7: 16–24.
22. Steinvinkel P. Leptin and blood pressure — is there a link? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1115–1117.
23. Schorr U., Blaschke K., Turan S., Distler A., Sharma A.M. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1475–1480.
24. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. i wsp. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West and Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052–3056.
25. Soderberg S., Ahren B., Stegmayr B i wsp. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999; 30: 328–337.
26. Soderberg S., Ahren B., Jansson J.H., Johnson O., Hallmans G., Asplund K., Olsson T. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 409–418.
27. Pontiroli A.E., Pizzocri P., Folli F. Plasma leptin levels and coronary heart disease. *Circulation* 2002; 106: 42.
28. 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.
29. Palatini P., Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 1997; 15: 3–17.
30. Palatini P., Casiglia E., Pauletto P., Staessen J., Kaciroti N., Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267–1273.
31. Narkiewicz K. Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. *Via Medica*, Gdańsk 2001.
32. Narkiewicz K., Somers V.K. Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure. *Circulation* 1999; 100: 2514–2518.
33. Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L., Kato M., Accurso V., Palatini P. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 245–249.