

Czy istnieje bezpośrednia zależność między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego u otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym — wpływ insulinemii i metody oceny stopnia otyłości

Does Leptin Affect Directly Blood Pressure in Obese Hypertensive Women — Influence of Insulin and Different Methods of Obesity Assessment

Summary

Background Hyperinsulinemia has been shown to be one of most important pathogenic factors in obesity-related hypertension. Leptin, a peptide produced in adipose tissue, regulates food intake and energy expenditure. It is also considered to affect blood pressure mainly through sympathetic activation and mitogenic action.

Material and methods 30 untreated obese hypertensive women (group 1) aged $40,7 \pm 7,5$ years, BMI $35,4 \pm 4,9$ kg/m² were compared to 30 obese normotensive women (group 2) aged $37,9 \pm 6,9$ years, BMI $36,3 \pm 5,8$ kg/m². 10 lean normotensives matched for age constituted the control group. We measured systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), waist to hip ratio (WHR), fasting serum insulin and leptin (by RIA). Adipose tissue content was assessed by bioelectric

cal impedance. Results were analysed by multivariate analysis method.

Results In group 1 we found significantly elevated WHR values, serum leptin and insulin. In both groups leptin significantly correlated positively with BMI, fat content, SBP, DBP and insulin. In group 1 after adjustment for BMI and insulin, leptin remained independent predictor of DBP, but this association disappeared after adjustment for adipose tissue content as a measure of fatness.

Conclusions We did not confirm direct relationship between serum leptin and arterial hypertension. Insulin and degree of obesity remain most important factors influencing obesity-related hypertension.

key words: arterial hypertension, obesity, leptin, insulin
Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 2, pages 99–106.

Wstęp

Otyłość jest jednym z najważniejszych czynników rozwoju nadciśnienia tętniczego [1]. Patogeneza

nadciśnienia tętniczego w przebiegu otyłości jest złożona. Za wiodące czynniki uczestniczące w rozwoju nadciśnienia uznaje się tkankową oporność na insulinę oraz nadmierne pobudzenie układu współczulnego [2–4]. Udowodniono, że insulinoooporność i hiperinsulinemia mogą uczestniczyć w rozwoju nadciśnienia tętniczego poprzez aktywację układu współczulnego, zwiększoną reabsorpcję sodu w kanalikach nerkowych oraz efekt mitogeny w stosunku do komórek mięśni gładkich naczyń [5–7].

Adres do korespondencji: lek. med. Magdalena Kujawska-Łuczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych
AM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel./faks: (061) 843–64–67

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w poznaniu mechanizmów uczestniczących w regulacji masy ciała oraz łaknienia i sytości. Jednym z intensywnie badanych elementów jest odkryty w 1994 roku gen *ob* oraz jego produkt — leptyna [8, 9]. Leptynę produkują głównie komórki tkanki tłuszczowej, przekazuje ona sygnał z tkanki tłuszczowej, odbierany przez centralny układ nerwowy, decydujący o uczuciu sytości i wydatkowaniu energii, a więc — o regulacji masy ciała [10, 11]. Obecnie rozważa się udział leptyny w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Sugeruje się tu swoiste działanie mitogenne leptyny, oporność cewek nerkowych (hipotetyczny defekt występujący u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym) na diuretyczne i natriuretyczne działanie leptyny oraz [12–14] pobudzenie układu współczulnego. Haynes i wsp. stwierdzili u szczurów, będących pod wpływem dożylniej infuzji leptyny, zależne od dawki i odwracalne pobudzenie współczulnych nerwów nerkowych, nadnerczowych i lędźwiowych oraz prowadzących do brunatnej tkanki tłuszczowej [15]. Z kolei Shek i wsp. udowodnili hipertensyjny wpływ długotrwale podawanej dożylnie leptyny na wartości ciśnienia tętniczego i częstość akcji serca u szczurów rasy Sprague-Dowley [16]. Dane z badań klinicznych nie są jednoznaczne, jednak i one dostarczają dowodów na temat związków między leptyną i nadciśnieniem tętniczym. W 1997 roku Agata i wsp. stwierdzili wyższe stężenia leptyny u 45 dorosłych Japończyków chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z grupą 22 osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia [17]. Podobną korelację zaobserwowali Hirose i wsp. u młodzieży z nadciśnieniem [18], zaś Kazumi i wsp. — także u młodych dorosłych z prawidłowym ciśnieniem [19]. W powyższych pracach stwierdzono również zależność między wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem leptyny, nawet po uwzględnieniu stopnia otyłości.

Na podstawie powyższych danych łatwo zauważyć, że potencjalne mechanizmy działania hipertensyjnego insuliny i leptyny są niemal jednakowe. Jednocześnie wielu autorów wskazuje na bezpośredni wpływ insuliny na wydzielanie leptyny oraz dodatnią zależność między stężeniem obu białek w surowicy. Kolaczynski i wsp. wykazali, że choć krótkotrwała (5-godzinna) hiperinsulinemia nie ma wpływu na stężenie leptyny u pacjentów z prawidłową masą ciała oraz u osób z otyłością i cukrzycą, to jednak przedłużona hiperinsulinemia powoduje niewielki wzrost leptynemii, zaś długotrwała hiperinsulinemia w warunkach *in vitro* (96 h) stymuluje komórki tłuszczowe do zwiększonej produkcji leptyny oraz nasila ekspresję jej mRNA [20]. Kim-Motoyama i wsp. udowodnili istotny, niezależny od indeksu masy ciała (BMI, *body*

mass index), związek między leptynemią i stężeniem insuliny [21]. U pacjentów płci męskiej podobną zależność między stężeniem leptyny a insulinoopornością w teście dożylnego obciążenia glukozą wykazali Leyva i wsp. oraz Segal i wsp. [22, 23], zaś Panarotto i wsp. udowodnili związek między stopniem hiperinsulinemii a stężeniem leptyny u kobiet [24]. Na podstawie powyższych danych można więc sformułować hipotezę, iż leptyna wpływa na ciśnienie tętnicze za pośrednictwem insuliny.

Cel pracy

Ocena zależności pomiędzy stężeniami leptyny i insuliny a wartościami ciśnienia tętniczego oraz wybranymi parametrami antropometrycznymi u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne i otyłość prostą.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u 60 pacjentek Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych oraz Poradni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych. Grupę 1 stanowiło 30 kobiet z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i otyłością prostą (BMI $35,4 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$) w wieku $40,1 \pm 8,3$ roku, które porównano z 30 kobietami z prawidłowymi wartościami ciśnienia i z otyłością prostą (BMI $36,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$) w wieku $38,4 \pm 9,8$ roku (grupa 2). Grupę kontrolną stanowiło 10 kobiet z prawidłową masą ciała (BMI $23,5 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$) w wieku $42,9 \pm 9,1$ roku. Pacjentki poddano dokładnemu badaniu lekarskiemu. Wykonano podstawowe pomiary antropometryczne, na podstawie których wyznaczono BMI oraz wskaźnik talia:biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*). Całkowitą i procentową zawartość tłuszczu zmierzono metodą bioimpedancji elektrycznej za pomocą aparatu Bodystat 1500 firmy Bodystat. Na postawie średniej z 3 przygodnych pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych według zaleceń VI raportu *Joint National Committee* obliczono ciśnienie tętnicze. W analizowanych grupach chorych wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego i otyłości.

U pacjentek wykonano następujące badania:

1. Parametry gospodarki lipidowej oznaczono metodą enzymatyczną, za pomocą komercyjnego zestawu diagnostycznego u chorych po 16-godzinnym postawianiu na czczo (stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów).

Tabela I. Stężenia leptyny, insuliny, wartości IRI/G, ciśnienia tętniczego, parametry gospodarki lipidowej oraz wybrane wskaźniki antropometryczne w grupie otyłych pacjentek z nadciśnieniem tętniczym (grupa 1), otyłych pacjentek bez nadciśnienia tętniczego (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej

Table I. Serum leptin, insulin, IRI/G, blood pressure, lipids and selected antropometric parameters in obese hypertensive women (group 1), obese normotensive women (group 2) and controls

	Grupa 1	Grupa 2	Kontrola
BMI [kg/m ²]	35,4 ± 4,7	36,3 ± 5,3	22,1 ± 3,87*
WHR	0,92 ± 0,09	0,84 ± 0,06*	0,77 ± 0,05*
Tłuszcz (%)	42,7 ± 8,2	42,1 ± 8,1	22,3 ± 3,2*
Tłuszcz [kg]	45,6 ± 12,3	43,3 ± 10,7	16,8 ± 6,1*
SBP [mm Hg]	151,4 ± 6,1	133,8 ± 5,3*	128,4 ± 7,5*
DBP [mm Hg]	96,9 ± 5,7	85,6 ± 4,9*	78,9 ± 6,4*
Leptyna [ng/ml]	56,4 ± 13,7	41,6 ± 10,9*	13,3 ± 12,4*
Insulina [ml/ml]	28,9 ± 9,2	22,5 ± 7,8*	11,2 ± 6,3*
IRI/G	36,9 ± 17,8	31,2 ± 17,9	11,3 ± 6,9*
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,90 ± 1,05	5,67 ± 1,09	4,58 ± 0,98*
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,44 ± 0,31	1,32 ± 0,51	1,78 ± 0,47*
Cholesterol LDL [mmol/l]	4,05 ± 0,90	3,55 ± 0,75*	2,74 ± 0,61*
Triglicerydy [mmol/l]	1,95 ± 0,84	1,89 ± 1,35	1,02 ± 0,8*

*p < 0,05 vs. grupa 1

BMI, wskaźnik masy ciała, WHR, wskaźnik talia:biodra, SBP, ciśnienie skurczowe, DBP, ciśnienie rozkurczowe, IRI/G, wskaźnik insulinemia/glikemia

2. Stężenie leptyny w osoczu oznaczono na czczo, wykorzystując metodę radioimmunologiczną (LINCO Research, Stany Zjednoczone).

3. Stężenie insuliny w osoczu oznaczono na czczo metodą radioimmunologiczną za pomocą zestawu RIA-INS produkcji Centralnego Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów — Świerk k. Otwocka. Pomiaru aktywności dokonywano przy użyciu licznika Scaler A-224. Jednocześnie u chorych wykonano próbę doustnego obciążenia glukozą za pomocą 75 g glukozy. Stężenie glukozy we krwi oznaczano za pomocą testu komercyjnego. Na podstawie próby z badania wykluczono chorych z cukrzycą, upośledzoną tolerancją glukozy i upośledzoną glikemią na czczo. Obliczając iloraz wartości insuliny oraz glukozy na czczo, określono współczynnik IRI/G, będący wykładnikiem insulinooporności.

4. Obliczenia statystyczne wykonywano, stosując program Statistica firmy Stat-Soft Inc. Obliczone wyniki podano w postaci średniej ± SD. Ze względu na nieliniowy rozkład wartości leptynemii otrzymane dane zlogarytmowano (log₁₀ lept). Badane wielkości w poszczególnych grupach porównywano za pomocą testu Manna-Whitneya, zaś do oceny zależności pomiędzy badanymi zmiennymi użyto współczynnika korelacji liniowej Pearsona oraz analizy regresji wieloczynnikowej.

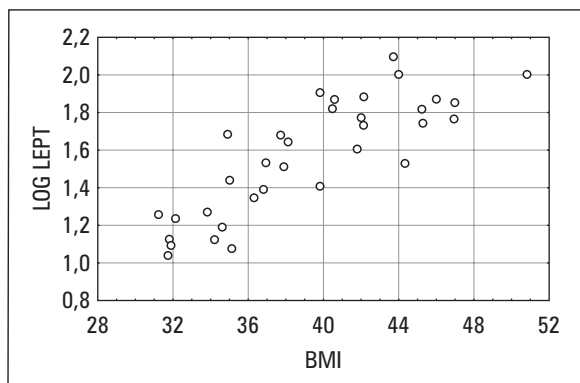
Wyniki

Otrzymane wyniki przedstawia tabela I.

W grupie otyłych pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do grupy otyłych chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego stwierdzono znamienne wyższe wartości WHR, stężenia leptyny, insuliny oraz cholesterolu LDL i triglicerydów.

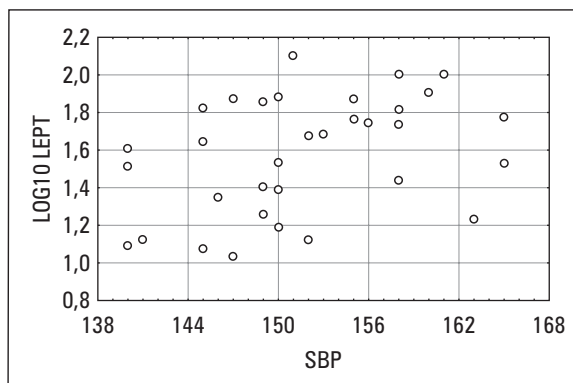
W grupie pacjentek z otyłością i nadciśnieniem tętniczym wykazano także znamienne dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a stopniem otyłości, mierzonym zarówno za pomocą BMI, jak i bezwzględną oraz względną zawartością tłuszczu, wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, stężeniem insuliny na czczo oraz stężeniem triglicerydów (ryc. 1–7).

W analizie porównawczej obu badanych grup autorzy wykazali, iż pomimo, że są one porównywalne pod względem BMI (w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem występuje tendencja do wyższych wartości BMI), różnią się one nieznacznie w zakresie względnej i bezwzględnej ilości tłuszczu — w grupie osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia występuje tendencja do niższej zawartości tłuszczu. Aby przeanalizować bliżej tę rozbieżność, obliczono iloraz procentowej zawartości tłuszczu do BMI w badanych podgrupach. Wyniki przedstawia tabela II.



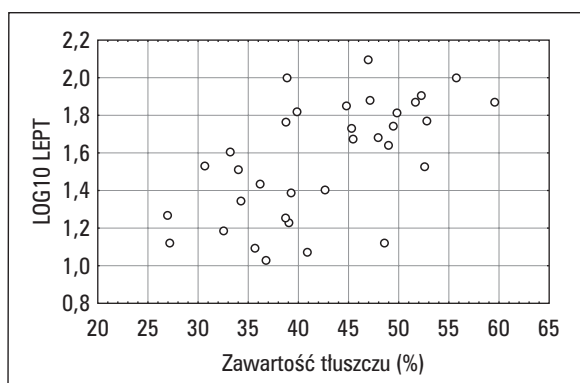
Rycina 1. Korelacja pomiędzy BMI [kg/m²] a stężeniem leptyny (log lept) w grupie 1; $r = 0,63$, $p < 0,05$

Figure 1. Correlation between BMI [kg/m²] and leptin (log lept) in group 1; $r = 0,63$, $p < 0,05$



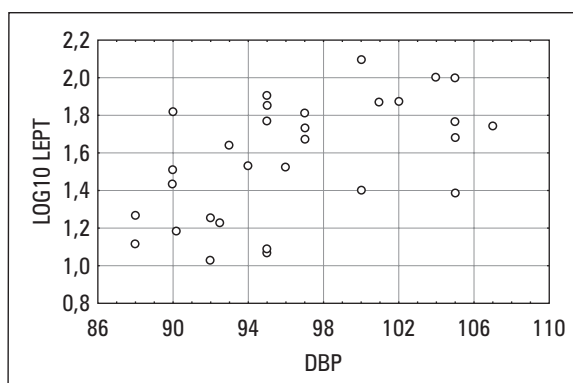
Rycina 4. Korelacja pomiędzy SBP [mm Hg] a stężeniem leptyny (log10 lept) w grupie 1; $r = 0,58$, $p < 0,05$

Figure 4. Correlation between systolic blood pressure [mm Hg] and leptin (log 10 lept) in group 1; $r = 0,58$, $p < 0,05$



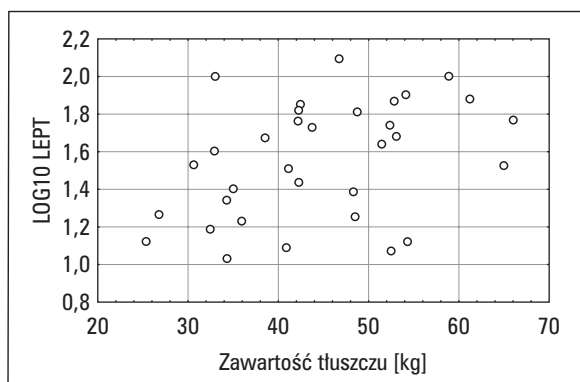
Rycina 2. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a stężeniem leptyny (log10 lept) w grupie 1; $r = 0,63$, $p < 0,01$

Figure 2. Correlation between percentage of fat content (%FAT) and serum leptin (log10 lept) in group 1; $r = 0,63$, $p < 0,01$



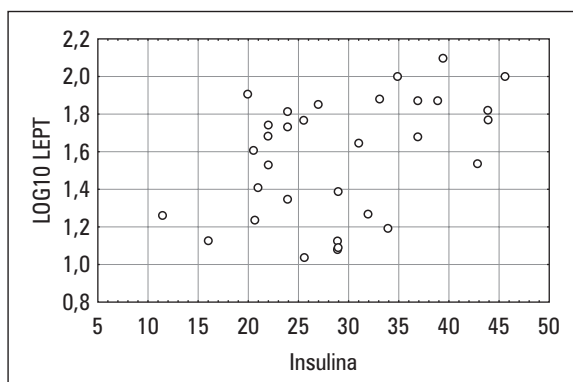
Rycina 5. Korelacja pomiędzy DBP [mm Hg] a stężeniem leptyny (log10 lept) w grupie 1; $r = 0,59$, $p < 0,05$

Figure 5. Correlation between diastolic blood pressure [mm Hg] and leptin (log10 lept) in group 1; $r = 0,59$, $p < 0,05$



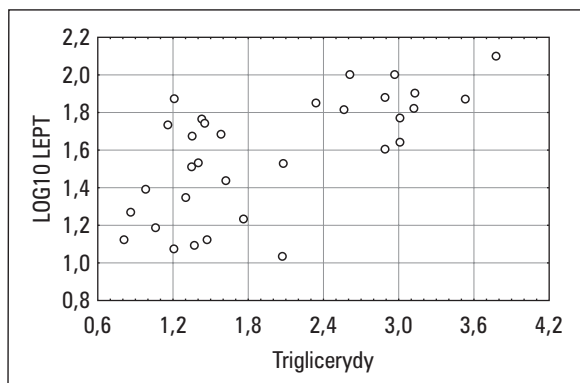
Rycina 3. Korelacja pomiędzy bezwzględną zawartością tłuszczu a stężeniem leptyny (log10 lept) w grupie 1; $r = 0,43$, $p < 0,05$

Figure 3. Correlation between kilograms of fat mass and serum leptin (log10 lept) in group 1; $r = 0,43$, $p < 0,05$



Rycina 6. Korelacja pomiędzy stężeniem insuliny [IU/ml] a stężeniem leptyny (log 10 lept) w grupie 1; $r = 0,56$, $p < 0,05$

Figure 6. Correlation between insulin [IU/ml] and leptin (log 10 lept) in group 1; $r = 0,56$, $p < 0,05$



Rycina 7. Korelacja pomiędzy stężeniem triglicerydów [mmol/l] a stężeniem leptyny (log 10 lept) w grupie 1; $r = 0,44$, $p < 0,05$

Figure 7. Correlation between triglycerides [mmol/l] and leptin (log 10 lept) in group 1; $r = 0,44$, $p < 0,05$

Następnie wykonano analizę zależności między wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego a badanymi parametrami antropometrycznymi oraz biochemicznymi przed i po uwzględnieniu stężenia insuliny oraz stopnia otyłości. Aby uwzględnić przedstawione powyżej obserwacje, analizę tę przeprowadzono dwukrotnie, wykorzystując wartości BMI oraz procentową zawartość tłuszczu jako dwie niezależne miary stopnia otyłości ciała (tab. III, IV).

Dyskusja

We wszystkich badaniach klinicznych udowodniono istnienie różnych wartości leptyny u ludzi w za-

Tabela II. Iloraz procentowej zawartości tłuszczu i indeksu masy ciała (BMI)

Table II. Percentage of adipocyte tissue to body mass index (BMI) quotient

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa kontrolna
Odsetek tłuszczu/BMI	1,25 ± 0,8	1,16 ± 0,5*	1,0 ± 0,26*

*p vs. grupa 1 < 0,05

leżności od płci [25, 26], tak więc aby uzyskać jednorodną populację, w niniejszej pracy uwzględniono jedynie kobiety. Autorzy wykazali, iż kobiety z nadciśnieniem tętniczym i otyłością charakteryzują się znacznie wyższymi wartościami leptynemii niż otyłe kobiety z prawidłowym ciśnieniem. Stwierdzili również istnienie bezpośredniej zależności między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W piśmiennictwie istnieją jednak rozbieżne dane dotyczące zachowania się leptynemii u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Agata i wsp. w 1997 roku stwierdzili wyższe stężenia leptyny w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową masą ciała w stosunku do grupy osób z prawidłowym ciśnieniem, a także pozytywną korelację między stężeniem leptyny a średnim ciśnieniem tętniczym, jednak badania te wykonano bez uwzględnienia podziału ze względu na płeć [17]. Podobnie Kokot i wsp. w grupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym spostrzegli wyższe stężenia leptyny niż u kobiet z pra-

Tabela III. Współczynniki regresji między ciśnieniem skurczowym (SBP) i ciśnieniem rozkurczowym (DBP) a badanymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi — przed i po uwzględnieniu wartości BMI i stężenia insuliny w grupie 1

Table III. Regression coefficients between SBP, DBP and examined anthropometric and biochemical parameters — before and after adjustment for BMI and insulin in group 1

	vs. SBP		vs. DBP	
	—	BMI i insuliny	—	BMI i insuliny
BMI	0,56*	—	0,43*	—
WHR	0,46*	0,23	0,48*	0,39*
Leptyna (log)	0,58*	0,31	0,59*	0,38*
Insulina	0,67*	—	0,55*	—
IRI/G	0,46*	—	0,49*	—
Cholesterol całkowity	0,33	0,21	0,28	0,26
Cholesterol LDL	0,38*	0,16	0,36	0,17
Cholesterol HDL	-0,26	-0,05	-0,39*	-0,14
TG	0,48*	0,15	0,56*	0,31

*p < 0,05

Tabela IV. Współczynniki regresji między ciśnieniem skurczowym (SBP) i ciśnieniem rozkurczowym (DBP) a badanymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi — przed i po uwzględnieniu procentowej zawartości tłuszczu i stężenia insuliny w grupie 1

Table IV. Regression coefficients between SBP, DBP and examined antropometric and biochemical parameters — before and after adjustment for percentage of fat amount and insulin in group 1

Po uwzględnieniu	vs. SBP		vs. DBP	
	—	Odsetek tłuszczu i insuliny	—	Odsetek tłuszczu i insuliny
Odsetka tłuszczu	0,60*	—	0,63*	—
WHR	0,46*	0,13	0,48*	0,11
Leptyny (log)	0,58*	0,15	0,59*	0,17
Insuliny	0,67*	—	0,55*	—
IRI/G	0,46*	—	0,49*	—
Cholesterolu całkowitego	0,33	0,11	0,28	0,15
Cholesterolu LDL	0,38*	0,13	0,36	0,22
Cholesterolu HDL	-0,26	-0,08	-0,39*	-0,11
TG	0,48*	0,10	0,56*	0,21

*p < 0,05

widłowym ciśnieniem, a także dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a średnim, skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, nie potwierdzając wspomnianych zależności w grupie mężczyzn [27]. Podobne zależności osiągnęli także Suter i wsp. [28]. Jednak zdaniem Sheu i wsp. istotnie wyższe wartości leptynemii spostrzegane są tylko w grupie mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym [29].

Autorzy niniejszej pracy nie stwierdzili korelacji między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego ani w grupie pacjentek z izolowaną otyłością, ani w grupie kontrolnej. Wspomnianych obserwacji nie potwierdzają Schorr i wsp., którzy wykazali istnienie zależności między stężeniem leptyny a ciśnieniem tętniczym [30]. Istnienie rozbieżnych danych może tłumaczyć fakt, iż uzyskane rezultaty dotyczą odmiennych populacji. Przedmiotem analizy Shorra i wsp. była grupa młodych mężczyzn z prawidłowym ciśnieniem i z prawidłową masą ciała, natomiast w pracy autorów badania dotyczyły kobiet z otyłością. Z kolei Chu i wsp. wykazali dodatnią korelację między wartościami leptynemii a ciśnieniem tętniczym w grupie 1256 tajskich dzieci w wieku 12–16 lat, jednak po uwzględnieniu płci związek ten stał się nieistotny statystycznie w grupie dziewcząt i nawet odwrotnie proporcjonalny w grupie chłopców [31].

Wyniki badań autorów wykazały istotne korelacje między stężeniem leptyny a stopniem otyłości, określonym za pomocą BMI oraz względnej i bezwzględ-

nej ilości tłuszczu, stężeniem insuliny oraz triglicerydów w grupie otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Zależności powyższe potwierdzają badania Leyva i wsp. oraz de Courtena i wsp. [22, 32]. Przeciwnastawne wyniki otrzymali Lönnqvist i wsp., którzy nie wykazali związku między leptynemii a klasycznymi elementami zespołu metabolicznego [34].

W większości badań oceniających zależności między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego, dla uniknięcia wpływu masy ciała na wartości leptynemii, uwzględnia się BMI jako miarę stopnia otyłości [18, 27]. W piśmiennictwie istnieje niewiele publikacji dotyczących zależności między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego, uwzględniającymi zawartość tłuszczu jako miarę stopnia otyłości. Kazumi i wsp., analizując wyniki badania 198 młodych, szczupłych Japończyków z prawidłowymi i podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego za pomocą analizy regresji wieloczynnikowej, wykazali, że po uwzględnieniu indeksu masy ciała oraz procentowej zawartości tłuszczu zarówno leptyna, jak i insulina są niezależnymi determinantami wartości ciśnienia skurczowego, zaś sama leptyna — ciśnienia rozkurczowego [19]. Podobnie Takinawa i wsp. w badaniu dotyczącym 396 Japończyków wykazali związek między wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem leptyny nawet po uwzględnieniu wieku, ilości tłuszczu oraz stopnia insulinooporności [35]. Oba badania jednak dotyczą osób rasy żółtej.

Przeprowadzona przez autorów analiza badanych grup wykazała — choć obie grupy nie różnią się istotnie w zakresie BMI oraz zawartości tłuszczu — że chore z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowały się wyższą zawartością tłuszczu przy porównywalnej masie ciała. Obliczono iloraz procentowej zawartości tłuszczu oraz BMI, który w grupie otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym okazał się znamienne wyższy. Na podstawie powyższych przesłanek autorzy wykonali dwukrotnie analizę zależności między wartościami ciśnienia tętniczego a leptyną oraz uznanymi elementami zespołu metabolicznego; raz — uwzględniając BMI, kolejny raz — uwzględniając procentową zawartość tłuszczu.

Z kolei w piśmiennictwie istnieją liczne dowody na poparcie hipotezy głoszącej, że zależność między stężeniem leptyny a licznymi elementami zespołu metabolicznego (w tym nadciśnieniem tętniczym) nie jest wywołana bezpośrednim wpływem leptyny, lecz dokonuje się za pośrednictwem insuliny [22, 32, 33]. Dlatego też, analizując bezpośrednie zależności między leptyną a wartościami ciśnienia tętniczego, autorzy uwzględnili również wpływ insuliny.

W powyższej pracy po zastosowaniu prostej analizy regresji liniowej zarówno wartości ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego korelowały znacząco z BMI, procentową zawartością tłuszczu, WHR, stężeniem leptyny, insuliny, wskaźnikiem insulinooporności, stężeniem cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów. Z kolei po uwzględnieniu BMI i stężenia insuliny wartości leptynemii oraz WHR pozostały niezależnymi predyktorami wielkości DBP, jednak zależność ta zanikła po uwzględnieniu zawartości tłuszczu jako miary stopnia otyłości.

Wnioski

1. Analiza regresji wieloczynnikowej z uwzględnieniem procentowej zawartości tłuszczu jako miary stopnia otyłości nie potwierdza istnienia bezpośredniego związku między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i otyłością.

2. Stopień otyłości, dystrybucja tkanki tłuszczowej i stężenie insuliny pozostają najważniejszymi determinantami nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

Streszczenie

Wstęp Wykazano, że hiperinsulinemia jest jednym z najważniejszych czynników uczestniczących w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

Leptyna jest peptydem produkowanym w obrębie tkanki tłuszczowej, który uczestniczy w regulacji poboru pożywienia oraz wydatkowania energii. Ostatnio rozważa się udział leptyny w kształtowaniu ciśnienia tętniczego przede wszystkim poprzez aktywację układu współczulnego oraz swoiste działanie mitogenne.

Materiał i metody W badaniu wzięło udział 30 otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym (grupa 1), w wieku $40,7 \pm 7,5$ roku, wskaźnik masy ciała (BMI) $35,4 \pm 4,9$ kg/m², które porównano z 30 otyłymi kobietami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (grupa 2), w wieku $37,9 \pm 6,9$ roku, BMI $36,3 \pm 5,8$ kg/m². Grupę kontrolną stanowiło 10 szczupłych kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia. We wszystkich grupach mierzono wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego, wskaźnik talia:biodra (WHR). Stężenia insuliny i leptyny najczęściej oceniano metodą RIA, zaś stężenie glukozy i parametrów gospodarki lipidowej — testami komercyjnymi. Otrzymane wyniki analizowano metodą regresji wieloczynnikowej.

Wyniki W grupie otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znacząco wyższe wartości WHR oraz stężenia leptyny i insuliny niż u otyłych kobiet bez nadciśnienia tętniczego. W obu badanych grupach stwierdzono istotne dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a BMI, zawartością tłuszczu, SBP, DBP oraz stężeniem insuliny. W grupie 1 po uwzględnieniu BMI i stężenia insuliny stężenie leptyny pozostało niezależnym predyktorem wielkości DBP, jednak zależność ta zanikła po uwzględnieniu zawartości tłuszczu jako miary stopnia otyłości.

Wnioski W badaniu nie potwierdzono bezpośredniego związku między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego. Stopień otyłości i stężenie insuliny pozostają najważniejszymi czynnikami rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, otyłość, leptyna, insulina

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 2, strony 99–106.

Piśmiennictwo

1. Kannel W.B., Brand M., Skinner J.J., Dewber T.R., Mc Nemara P.M. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. *Ann. Int. Med.* 1967; 67: 48–59.
2. Hall J.E. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381–394.
3. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympatho-excitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104–4113.
4. Scherrer U., Rendin D., Tappy L., Vollenweider P., Jequier E., Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 1994; 89: 2634–2640.

5. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 885–894.
6. DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R., Faloona G.R., Davis P.J. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 845–855.
7. King G.L., Goodmann D., Buzney S i wsp. Receptors and growth promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 1028–1036.
8. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
9. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–770.
10. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D. i wsp. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543–546.
11. Leroy P., Desselin S., Villageois P., Moon B.C., Friedmann J.M., Ailhaud G. i wsp. Expression of ob gene product (leptin) in adipocyte cells. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 2365–3268.
12. Oda A., Taniguchi T., Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J. Med. Sci.* 2001; 47: 141–150.
13. Jackson E.K., Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: F333–338.
14. Villareal D., Reams G., Taraben A., Freeman R.H. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive and obese rats. *Am. J. Physiol.* 1998; 276: 2056–2060.
15. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.J., Sivitz W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
16. Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.
17. Agata J., Masuda A., Takada M., Higashiura K., Murakami H., Miyazaki Y. i wsp. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1171–1174.
18. Hirose H., Saito I., Tsujioka 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.
19. Kazumi T., Kawaguchi A., Katoh J., Iwahashi M., Yoshino G. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1451–1455.
20. Kolarczyński J.W., Nyce R.M., Considine R.V., Boden G., Nolan J.J., Henry R. i wsp. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699–701.
21. Kim-Motoyama H., Yamaguchi T., Katakura T., Miura M., Ohashi Y., Yazaki Y. i wsp. Serum leptin levels are associated with hyperinsulinemia independent of body mass index but not with visceral obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 239: 340–344.
22. Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M., Proudler A.J., Aldis S., Walton C. i wsp. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 928–933.
23. Segal K.R., Landt M., Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988–991.
24. Panarotto D., Ardiluize J., Tessier D., Maheux P. The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only; a new explorative paradigm. *Metabolism* 2000; 49: 1055–1062.
25. Lonnquist F., Arner P., Nordfors L., Schalling M. Overexpression of the obese (ob.) gene in adipocyte tissue of human obese subjects. *Nature. Med.* 1995; 1: 950–953.
26. Saad M.F., Damani S., Gingerich R.L., Riad-Gabriel M.G., Khan A., Boyadddjian R. i wsp. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 579–584.
27. Kokot F., Adamczak M., Więcek A., Cieplak J. Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? *Kidney Blood Press. Res.* 1999; 22: 154–160.
28. Suter P.M., Locher R., Häslar E., Vetter W. Is there role of the obese gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1305–1311.
29. Sheu W.H., Lee W.J., Chen Y.T. High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1289–1295.
30. Schorr U., Blaschke K., Turan S., Distler A., Sharma A.M. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young hypertensive men. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1475–1480.
31. Chu N.F., Wang D.J., Shieh S.M. Obesity, leptin and blood pressure among children in Taiwan: the Taipei Children's Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 135–140.
32. de Courten M., Zimmet P., Hodge A., Collins V., Nicolson M., Staten M. i wsp. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet. Med.* 1997; 14: 200–208.
33. Cheng L.S., Davis R.C., Raffel L.J., Xiang A.H., Wang N., Quinones M. i wsp. Coincident linkage of fasting plasma insulin and blood pressure to chromosome 7q in hypertensive hispanic families. *Circulation* 2001; 11 (104): 1255–1260.
34. Lönnqvist F., Wennlund A., Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 255–260.
35. Takizawa H., Ura N., Saitoh S., Wang L., Higashiura K., Takagi S. i wsp. Gender difference in the relationships among hyperleptinemia, hyperinsulinemia and hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2001; 23: 357–368.