

Ocena stężenia leptyny i wielkości mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i otyłością prostą

Evaluation of Serum Leptin and Microalbuminuria in Patients with Essential Hypertension and Simple Obesity

Summary

Background Leptin is a peptide hormone produced by adipocytes responsible for satiety. Hyperleptinaemia is suggested to be an integral component of polymetabolic syndrome and to play an important role in the pathogenesis of hypertension in obesity. Microalbuminuria (MA) is an early symptom of renal injury in essential hypertension.

Material and methods The study included 2 groups. Group 1 consisted of 30 persons aged $49,0 \pm 8,1$ (F:M — 19:11) with mild to moderate essential hypertension and obesity (BMI $40,2 \pm 6,7$ kg/m²); group 2 — 25 persons aged $46,7 \pm 9,8$ (F:M — 15:10) with pure obesity (BMI $38,5 \pm 4,0$ kg/m²). In both groups we performed antropometric (WHR) and biochemical measurements. Fasting lipid parameters and glycaemia were measured by commercial tests, fasting insulin by RIA (Świerk, Poland), serum leptin by RIA (LINCO Research, USA) and MA by RIA (Euro/DCP Ltd, GB).

Results In group 1 we found greater values of WHR, fasting insulinaemia, IRI/G, total cholesterol, LDL choleste-

rol, uric acid, higher prevalence of MA (20 vs 12%) and family history of hypertension (60 vs 40%). In group 1 MA was associated with higher WHR ($r = 0,62$), systolic blood pressure ($r = 0,64$), total cholesterol ($r = 0,52$) and LDL cholesterol ($r = 0,54$).

Conclusions 1. The prevalence of MA in obese normotensives was 12%. 2. Presence of hypertension in obese patients nearly doubled prevalence of MA (20%). 3. Relationship between MA and components of polymetabolic syndrome, well documented markers of cardiovascular risk, suggest that MA may also be considered as a cardiovascular risk factor in hypertension associated with obesity. 4. We did not find relationship between leptin level and MA. 5. Revealed correlations support the hypothesis of the role of hyperleptinaemia in the pathogenesis of complications of obesity.

key words: hypertension, obesity, leptin, microalbuminuria
Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 2, pages 121–129.

Wstęp

Otyłość jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [1, 2]. Uważa się powszech-

nie, że jedną z przyczyn rozwoju nadciśnienia towarzyszącego otyłości jest insulinooporność i hiperinsulinemia [3–5]. Odkryta przed około 5 laty leptyna, produkt genu *ob*, jest białkiem wytwarzanym w obrębie tkanki tłuszczowej, odpowiedzialnym za uczucie sytości i termogenezę [6, 7]. Stwierdzono, że u znacznej większości otyłych występuje hiperleptynemia [8]. Sugeruje się, że leptyna, poprzez swoje działanie mitogenne i pobudzenie układu współczulnego, bierze udział w patogenezie nadciśnienia

Adres do korespondencji:
lek. med. Magdalena Kujawska-Łuczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (061) 843–64–67, faks: (061) 843–64–67

tętniczego związanego z otyłością [9–11]. Zdaniem niektórych badaczy hiperleptynemia i leptynooporność stanowią, obok insulinooporności, kolejny składnik zespołu polimetabolicznego.

Terminem „mikroalbuminuria” (MA) określamy wydalanie 20–200 mg/min lub 30–300 mg/d. albumin z moczem u chorych bez cech zakażenia układu moczowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym istnienie MA zostało stwierdzone po raz pierwszy przez Parvinga w 1974 roku [12]. W licznych badaniach wykazywano, iż MA w nadciśnieniu tętniczym może być uznana — analogicznie do cukrzycy — za wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego [13–15]. Jednakże dotychczasowe badania nie udowodniły jednoznacznie, czy MA jest czynnikiem niezależnym, czy raczej współlistnieje z uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W wypadku występowania nadciśnienia tętniczego udowodniono między innymi związek pomiędzy wielkością MA a ciśnieniem krwi, masą lewej komory serca, insulinoopornością, nietolerancją glukozy, aterogennym profilem lipidów w osoczu oraz stopniem otyłości (jednak przeważająca większość badań dotyczyła chorych z prawidłową masą ciała) [16–21]. Wydalanie albumin z moczem (UAE — *Urinary Albumin Excretion*) jest parametrem o dość chwiejnym charakterze, wykazującym zależność od wysiłku fizycznego, palenia papierosów czy spożycia alkoholu [21–23]. W licznych badaniach wykazano, iż częstotliwość MA w nadciśnieniu tętniczym wynosi 6,1–40%. Ta duża rozpiętość uzyskanych wyników może zależeć od kryteriów doboru chorych do badań lub od przyjętej metody oznaczania MA.

Celem naszej pracy była ocena zależności pomiędzy występowaniem mikroalbuminurii oraz stężeniami leptyny i wybranymi parametrami klinicznymi i metabolicznymi u otyłych chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

Material i metody

Badaniem objęto 55 chorych (34 kobiety i 21 mężczyzn) z otyłością ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), w wieku 21–60 lat (śr. $48,8 \pm 8,1$), hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu. W czasie pierwszej wizyty zebrano dokładne informacje dotyczące nawyków, chorób współlistniejących (w tym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy), a także przyjmowanych leków. Badano występowanie nadciśnienia w rodzinach chorych — za dodatni wywiad rodzinny przyjęto obecność nadciśnienia u co najmniej jednego z rodziców. W analizowanej grupie chorych przeprowadzono podstawowe pomiary antropometryczne, na podstawie których wyznaczono wskaźnik masy ciała

(BMI — *body mass index*) oraz wskaźnik talia-biodro (WHR — *waist-to-hip ratio*). Na podstawie średniej z trzech ambulatoryjnych pomiarów ciśnienia tętniczego, zgodnie z wytycznymi VI Raportu *Joint National Committee*, chorych podzielono na dwie grupy. Grupę 1. stanowiło 30 pacjentów (19 kobiet, 11 mężczyzn) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, grupę 2. — 25 chorych (15 kobiet, 10 mężczyzn) z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Do badań kwalifikowano chorych po wykluczeniu nadciśnienia wtórnego. W grupie osób z nadciśnieniem zrezygnowano ze stosowania leków hipotensyjnych na czas 1 tygodnia. W celu wyeliminowania jawnego białkomoczu oraz zakażenia dróg moczowych wykonano rutynowe badanie oraz posiew mocz. Na podstawie wyników klirensu kreatyniny wykluczono z badania chorych z upośledzonym przesączaniem kłębuszkowym. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej.

U pacjentów wykonano następujące badania:

1. Gospodarkę lipidową oznaczono u chorych, po 16-godzinnym pozostawaniu na czczo metodą enzymatyczną, za pomocą komercyjnego zestawu diagnostycznego. Zaznaczono stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL oraz trójglicerydów.

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 przy użyciu 75 g glukozy. Glukozę we krwi oznaczano za pomocą komercyjnego zestawu diagnostycznego. Na podstawie próby z badania wykluczono chorych na cukrzycę oraz z zaburzoną tolerancją glukozy. Obliczając iloraz wartości stężeń insuliny i glukozy na czczo, określono współczynnik IRI/G (*Immunoreactive Insulin/Glicemia*), będący wskaźnikiem insulinooporności.

4. U wszystkich badanych przeprowadzono dwukrotnie dobową zbiórkę moczu. Wydalanie albumin z moczem obliczono na podstawie średniej z dwóch uzyskanych pomiarów, wykorzystując metodę radioimmunologiczną (*Euro/DPC Ltd*, Wielka Brytania). W wypadku gdy pomiary wydalania albumin uzyskane w każdym z 2 dni różniły się bardziej niż o 30% lub sytuowały pacjenta w różnych grupach (normo- lub mikroalbuminuria), dokonywano trzeciego oznaczenia. W grupie osób z MA po 6 tygodniach badanie powtarzano w celu weryfikacji rozpoznania.

Obliczenia statystyczne wykonywano, stosując program *Statistica* firmy *Stat-Soft Inc.* Wyniki podano w postaci średniej \pm SD. Wartości porównywano za pomocą testu Manna-Whitneya dla zmiennych niezależnych, zaś do oceny zależności pomiędzy badanymi zmiennymi użyto współczynnika korelacji Spearmana. Do porównania zmiennych jakościowych użyto testu χ^2 .

Wyniki

Uzyskane dane przedstawiono w tabeli I.

W grupie 1. chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością w stosunku do grupy 2. chorych z izolowaną otyłością stwierdzono znamienne wyższe wartości: WHR, insulinemii i IRI/G, stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, kwasu moczowego, a także wyższe, choć nieznamienne, poziomy leptyny i UAE. U otyłych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znamienne częstsze występowanie MA (20 vs 12%) oraz występowanie w rodzinie nadciśnienia tętniczego (60 vs 40%).

W grupie 1. stwierdzono również istotne statystycznie, dodatnie korelacje pomiędzy UAE a wartością WHR ($r = 0,62$; $p < 0,05$), skurczowym ciśnieniem tętniczym ($r = 0,64$; $p < 0,05$), stężeniem cholesterolu całkowitego ($r = 0,52$; $p < 0,05$), stężeniem cholesterolu frakcji LDL ($r = 0,54$; $p < 0,05$). Wykazano także istnienie dodatniej zależności pomiędzy wartością leptynemii a BMI ($r = 0,75$; $p < 0,05$), WHR ($r = 0,40$; $p < 0,05$), DBP ($r = 0,41$; $p < 0,05$) oraz stężeniem insuliny ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

W grupie 2. wykazano istotne statystycznie, dodatnie korelacje pomiędzy UAE a wartością WHR ($r = 0,52$; $p < 0,05$) oraz pomiędzy stężeniem leptyny a BMI ($r = 0,74$; $p = 0,05$). W obu analizowanych grupach nie spostrzeżono zależności pomiędzy wartościami UAE a stężeniem leptyny.

Wykazano także istotnie statystycznie wyższe wartości leptynemii u kobiet w obu analizowanych grupach, a także wyższe niż u mężczyzn stężenie cholesterolu frakcji HDL w grupie otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym (tab. II).

Tabela I Porównanie wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością oraz w grupie chorych z izolowaną otyłością

Table I Comparison of selected clinical and biochemical parameters in group of patients with hypertension and obesity to group of patients with pure obesity

	Grupa 1. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i otyłością		Grupa 2. Chorzy z izolowaną otyłością		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Wiek (lata)	49,0	8,13	46,7	9,81	NS
Czas trwania HA (lata)	4,9	6,1	–	–	
BMI [kg/m ²]	40,2	6,7	38,5	3,97	NS
WHR	0,92	0,09	0,83	0,06	$p < 0,05$
SBP [mm Hg]	142,0	14,6	126,7	10,8	$p < 0,05$
DBP [mm Hg]	93,9	9,6	80,6	7,05	$p < 0,05$
Glukoza [mmol/l]	4,98	0,88	4,84	0,53	NS
Insulina [uU/ml]	24,7	11,2	18,3	10,1	$p < 0,05$
IRI/G ($\times 10^{-9}$)	37,13	14,85	29,79	16,05	$p < 0,05$
Leptyna [ng/ml]	52,9	24,9	47,0	18,2	NS ($p = 0,07$)
UAE [mg/d.]	27,3	16,3	18,31	15,25	NS ($p = 0,07$)
Cholesterol całkowity [mmol/l]	6,42	1,06	5,63	0,91	$p < 0,05$
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,29	0,30	1,35	0,27	NS
Cholesterol LDL [mmol/l]	4,08	0,86	3,46	0,88	$p < 0,05$
Trójglicerydy [mmol/l]	1,89	0,64	1,83	1,61	NS
Kwas moczowy [umol/l]	367,6	135,1	287,3	66,6	$p < 0,05$

HA — nadciśnienie tętnicze, SBP — ciśnienie skurczowe, DBP — ciśnienie rozkurczowe, BMI — wskaźnik masy ciała, WHR — wskaźnik talia-biodro, IRI/G — stosunek stężenia insuliny do glikemii, UAE — wydalanie albumin z moczem

Tabela II Stężenia leptyny i cholesterolu frakcji HDL w obu grupach w zależności od płci
Table II Concentrations of leptin and HDL cholesterol in both groups in relation to gender

		Kobiety		Mężczyźni		p
		Średnia	SD	Średnia	SD	
Grupa 1.	Leptyna	60,9	21,6	44,0	27,2	p < 0,05
(HA+ Ob+)	Cholesterol HDL	1,40	0,31	1,15	0,42	p < 0,05
Grupa 2.	Leptyna	47,0	18,2	37,3	19,7	p < 0,05
(HA- Ob +)	Cholesterol HDL	1,34	0,27	1,17	0,26	NS

HA — nadcisnienie tętnicze, Ob — otyłość

Tabela III Grupa 1 — Nadcisnienie i otyłość. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w grupie chorych z nadcisnieniem tętniczym i otyłością w zależności od nieobecności/obecności MA

Table III Group 1 — Hypertension and obesity. Comparison of selected clinical and biochemical parameters in group of patients with arterial hypertension and obesity in relation to absence/presence of MA

	Bez mikroalbuminurii		Z obecną mikroalbuminurią		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Wiek (lata)	49,5	9,3	49,0	7,08	NS
Czas trwania HA (lata)	6,2	4,8	10,7	5,2	p < 0,05
BMI [kg/m ²]	39,9	7,9	41,3	5,6	NS
WHR	0,90	0,09	0,97	0,09	p < 0,05
SBP [mm Hg]	153,5	11,9	151,3	13,7	NS
DBP [mm Hg]	93,1	7,7	95,2	8,4	NS
Glukoza [mmol/l]	4,9	0,9	5,3	0,66	NS
Insulina [uU/ml]	16,7	6,51	27,1	10,07	p < 0,05
IRI/G (× 10 ⁻⁹)	18,76	10,37	27,48	8,17	p < 0,05
Leptyna [ng/ml]	52,8	26,4	59,0	26,1	NS
UAE [mg/d.]	6,52	5,62	62,8	40,7	p < 0,05
Cholesterol całkowity [mmol/l]	6,42	1,04	6,75	1,24	NS
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,33	0,33	1,19	0,23	NS
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,60	0,81	4,69	0,86	p < 0,05
Trójglicerydy [mmol/l]	1,98	0,62	2,30	0,74	NS (p = 0,07)
Kwas moczowy [umol/l]	315,1	94,4	386,5	60,1	p < 0,05

Badanych podzielono także na podgrupy ze względu na nieobecność lub obecność mikroalbuminurii i porównano wybrane parametry kliniczne i biochemiczne w obu analizowanych grupach (tab. III i IV).

W podgrupie chorych z nadcisnieniem tętniczym, otyłością i MA stwierdzono znamienne dłuższy czas trwania nadcisnienia, częstsze występowanie nadcisnienia w rodzinie (67% vs 38% chorych), a także wyższe stężenie insuliny na czczo, wyższą wartość IRI/G oraz wyższe stężenia cholesterolu frakcji LDL, trójglicerydów i kwasu moczowego.

W grupie 2. chorych z izolowaną otyłością oraz MA odnotowano znamienne wyższy wiek oraz częstsze występowanie nadcisnienia w rodzinie (67% vs 32% chorych).

Dyskusja

Pacjenci z nadcisnieniem tętniczym i otyłością, w porównaniu z pacjentami z izolowaną otyłością, charakteryzują się wyższymi wartościami WHR, stężeniami insuliny na czczo, wyższym wskaźnikiem IRI/G,

Tabela IV Grupa 2 — Izolowana otyłość. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w podgrupie chorych z otyłością w zależności od nieobecności/obecności MA**Table IV** Group 2 — Pure obesity. Comparison of selected clinical and biochemical parameters in group of patients with pure obesity in relation to absence/presence of MA

	Bez mikroalbuminurii		Z obecną mikroalbuminurią		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Wiek (lata)	36,8	8,7	47,3	4,6	p < 0,05
BMI [kg/m ²]	34,3	3,6	37,2	4,4	NS
WHR	0,84	0,07	0,86	0,05	NS
SBP [mmHg]	125,6	12,6	126,3	7,5	NS
DBP [mmHg]	78,3	7,5	83,8	9,5	NS
Glukoza [mmol/l]	4,61	0,49	5,22	0,68	NS
Insulina [uUI/ml]	22,0	4,8	25,1	16,2	NS
IRI/G ($\times 10^{-9}$)	25,82	8,89	30,02	14,63	NS
Leptyna [ng/ml]	52,4	15,5	54,3	22,4	NS
UAE [mg/d.]	12,1	6,0	57,1	37,2	p < 0,05
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,65	0,94	5,96	1,26	NS
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,49	0,20	1,18	0,23	NS (p = 0,08)
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,57	0,99	3,68	0,93	NS
Trójglicerydy [mmol/l]	1,26	0,74	2,31	1,04	NS
Kwas moczowy [umol/l]	258,3	58,4	260,8	60,8	NS

większymi stężeniami cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz kwasu moczowego, a zatem u pacjentów tych występuje więcej elementów zespołu polimetabolicznego. Uzyskane dane mogą stanowić potwierdzenie uznanego wpływu otyłości brzusznej na rozwój nadciśnienia tętniczego [24].

W wielu badaniach stwierdzono istnienie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a wskaźnikiem BMI [25, 26]. Fakt, że stężenie leptyny odzwierciedla stopień otyłości, a nie jej rozmieszczenie, po raz pierwszy zaobserwowali Kim-Motoyama i wsp. [26]. Uzyskane przez nas wyniki potwierdziły istotną zależność pomiędzy stężeniem leptyny a wskaźnikiem BMI, obrazującym stopień otyłości. W piśmiennictwie istnieją rozbieżne doniesienia, dotyczące istnienia zależności pomiędzy stężeniem leptyny a stężeniem insuliny, stopniem insulinooporności, parametrami gospodarki lipidowej i stężeniem kwasu moczowego, jednak większość autorów uznaje taki związek [26–28]. Wyniki naszych badań sugerują istnienie zależności pomiędzy stężeniem leptyny a elementami zespołu polimetabolicznego (brzuszną dystrybucją tkanki tłuszczowej, nadciśnieniem tętniczym, stężeniem insuliny na czczo). W wielu badaniach wskazywano również na istnienie dymorfizmu płciowego leptyny. Saad i wsp. stwierdzili znamienne wyższe po-

ziomy leptyny u otyłych kobiet niż u otyłych mężczyzn [29]. W naszym badaniu u otyłych kobiet stężenie leptyny w osoczu było znamienne wyższe od odpowiednich wartości leptyny u mężczyzn zarówno w grupie z towarzyszącym nadciśnieniem, jak i w grupie z izolowaną otyłością.

W piśmiennictwie omawiany jest wpływ leptyny na powstawanie nadciśnienia tętniczego. Sugeruje się tu swoiste działanie mitogenne leptyny, pobudzenie układu współczulnego, a także oporność cewek nerkowych (hipotetyczny defekt występujący u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym) na diuretyczne i natriuretyczne działanie leptyny [9–11, 30, 31]. W naszej pracy wykazano istnienie tendencji do występowania wyższych wartości leptyny u chorych z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (na granicy znamienności statystycznej; p = 0,07). Zbyt mała liczebność badanej grupy nie pozwoliła jednak na osiągnięcie różnicy istotnej statystycznie.

Częstość MA w analizowanej przez nas grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wyniosła 20%. Wynik ten jest porównywalny z dotychczasowymi pracami nad MA w nadciśnieniu tętniczym, gdzie jej częstość wynosi 6,1–40% [14, 20, 32, 33]. Interesującym zagadnieniem jest stosunkowo duża częstość MA w izolowanej otyłości (12%). Należy podkreślić, że

choć większość badań prowadzonych nad obecnością MA w nadciśnieniu tętniczym i populacji ogólnej dotyczyła pacjentów z prawidłową masą ciała, jednak w części prac spostrzeżono istnienie zależności pomiędzy UAE a wartością BMI. W badaniu MAGIC (*Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complication*) Pontremoli i wsp. wykazali związek pomiędzy wystąpieniem MA a wyższymi wartościami BMI i płcią męską badanych [20]. Również Hoegholm i wsp. w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazali słabą zależność pomiędzy MA a wartością BMI [34]. Agewall i wsp. stwierdzili wyraźną korelację pomiędzy MA a BMI ($p = 0,009$), WHR ($p = 0,026$) oraz poziomem insuliny w czasie doustnego testu obciążenia glukozą ($p = 0,001$) u leczonych hipotensyjnie mężczyzn obciążonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [35]. Także w zdrowej populacji Zavaroni i wsp. wykazali istotną zależność pomiędzy UAE a BMI ($r = 0,14$) [36].

Istnieją nieliczne doniesienia dotyczące częstości MA w izolowanej otyłości. Mimran i wsp. wykazali znamienne wyższe wydalanie albumin z moczem w grupie otyłych osób z nadciśnieniem i z prawidłowymi wartościami ciśnienia [21]. Lokkegaard, badając 17 szczupłych i otyłych osób (BMI 21,5–40 kg/m²), potwierdził istotną zależność pomiędzy UAE a BMI oraz objętością nerki [37]. Pojedyncze doniesienia dowodzą występowania u chorych z masywną otyłością białkomoczem związanym z naczyniowym stwardnieniem nerek, który obniżał się po drastycznej redukcji masy ciała [38, 39]. Nie ustalono jednoznacznie przyczyn MA w otyłości. Do czynników, które mogą mieć znaczenie w rozwoju MA w nadciśnieniu tętniczym, należą uszkodzenie śródbłonna na poziomie kłębuszka nerkowego, będące odbiciem systemowego uszkodzenia naczyń związanego z miażdżycą [6, 40, 41], nadciśnienie systemowe [42], hiperfiltrację kłębuszkową [42, 43]. Inne, rzadziej wymieniane czynniki, to niska masa urodzeniowa, czynniki genetyczne i rasowe. Uważa się, że analogiczne czynniki, a szczególnie zjawisko hiperfiltracji kłębuszkowej, mogą być odpowiedzialne za rozwój MA w przebiegu otyłości. W otyłości bowiem wzrasta RBF (*Renal Blood Flow*) i RPF (*Renal Plasma Flow*), jak również frakcja filtracyjna [44]. Przyczyn rozwoju MA upatruje się także w rozmaitych zaburzeniach towarzyszących otyłości brzusznej, w tym — w zjawisku insulinooporności i hiperinsulinemii [18, 19], zwiększonemu wydzielaniu TNF- α w obrębie tkanki tłuszczowej jamy brzusznej [45], a także wzrostowi spożycia białka [46]. Mikroalbuminuria może wreszcie poprzedzać pojawienie się nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy u pacjentów z otyłością [47, 48].

W pracy wykazano związek pomiędzy wielkością UAE a składnikami zespołu polimetabolicznego:

wartością WHR (będącą odbiciem wisceralnej dystrybucji tkanki tłuszczowej), skurczowym ciśnieniem tętniczym, stężeniami cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. W grupie otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym z MA stwierdzono znamienne wyższe poziomy insuliny, wskaźnika IRI/G, a także obecność innych składników zespołu polimetabolicznego (brzuszej dystrybucji tkanki tłuszczowej, cholesterolu frakcji LDL, trójglicerydów). U chorych obciążonych licznymi składnikami tego zespołu występuje więc prawdopodobnie wiele czynników uczestniczących w patogenezie MA. W literaturze istnieją jednak rozbieżne dane na temat związku pomiędzy wielkością MA a hiperinsulinemią, insulinoopornością oraz innymi elementami zespołu polimetabolicznego. Badania niektórych autorów potwierdzają związek pomiędzy wielkością MA a ciśnieniem krwi, masą lewej komory, insulinoopornością, nietolerancją glukozy, aterogennym profilem lipidów w osoczu [16–21]. Istnienia zależności pomiędzy MA a składowymi zespołu polimetabolicznego nie potwierdzają spostrzeżenia innych badaczy. W badaniu 225 zdrowych ochotników Zavaroni i wsp. nie wykazali zależności pomiędzy UAE a insulinoopornością [36].

Istnieją nieliczne doniesienia, które wykazują istnienie bezpośredniego związku pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a wielkością MA, jednak dotyczą one chorych na cukrzycę: wśród przyczyn hiperleptynemii w tej grupie chorych autorzy wymieniają upośledzenie inaktywacji leptyny przez nerkę w przebiegu cukrzycy [49, 50]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym, związanym z otyłością, rolę elementu wiążącego wielkość MA ze stężeniem leptyny w surowicy może spełniać obecność hiperinsulinemii i insulinooporności. W pracy uzyskano częściowe potwierdzenie tej hipotezy. Badania nasze wykazały bowiem znamienne dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny a stężeniem insuliny oraz znamienne wyższe stężenia insuliny i wartości IRI/G u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym i MA. Badania te nie wykazały jednak istnienia bezpośredniego związku pomiędzy UAE i stężeniem leptyny.

Podsumowanie

Procentowy wskaźnik występowania MA w nadciśnieniu tętniczym w badaniu wyniósł 20%. Współistniała ona z czynnikami wchodzącymi w skład zespołu polimetabolicznego. Mikroalbuminuria okazała się wysoka w izolowanej otyłości, co wiązać można z czynnikami hemodynamicznymi, metabolicznymi; może ona też wyprzedzać wystąpienie nadciśnienia

i cukrzycy u pacjentów z otyłością. Nie stwierdzono zależności pomiędzy MA a stężeniem leptyny. Otrzymane wyniki potwierdzają potrzebę przeprowadzania dalszych badań w celu określenia roli MA w przewidywaniu powikłań narządowych w nadciśnieniu i otyłości.

Wnioski

1. W grupie otyłych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym obecność MA dotyczy 12% badanych.

2. Obecność nadciśnienia u otyłych pacjentów zwiększa prawie dwukrotnie częstość MA (20%).

3. Wykazane zależności pomiędzy wielkością dobowego wydalania albumin z moczem a składowymi zespołu polimetabolicznego, takimi jak WHR, skurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu całkowitego, i cholesterolu frakcji LDL, uznanymi za czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, mogą sugerować, iż MA stanowi także czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w nadciśnieniu towarzyszącym otyłości.

4. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem leptyny a wielkością MA.

5. Udowodnione zależności pomiędzy stężeniem leptyny a elementami zespołu polimetabolicznego podtrzymują hipotezę mówiącą o związku podwyższonego stężenia leptyny z rozwojem powikłań otyłości.

LINCO Research, Stany Zjednoczone), a także wielkość MA (RIA, Euro/DCP Ltd, Wielka Brytania).

Wyniki W grupie 1. stwierdzono znamienne wyższe: wartości WHR, stężenie insuliny na czczo, wartości IRI/G, stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL oraz kwasu moczowego oraz znamienne częstsze występowanie MA (20 *vs* 12%) i nadciśnienia tętniczego w rodzinie (60 *vs* 40%). W grupie 1. stwierdzono również istotne statystycznie, dodatnie korelacje pomiędzy wielkością MA a: wartością WHR ($r = 0,62$), skurczowym ciśnieniem tętniczym ($r = 0,64$), stężeniem cholesterolu całkowitego ($r = 0,52$) oraz stężeniem cholesterolu frakcji LDL ($r = 0,54$).

Wnioski 1. W grupie otyłych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym obecność MA dotyczyła 12% badanych. 2. Obecność nadciśnienia u otyłych pacjentów zwiększyła prawie dwukrotnie częstość MA (20%). 3. Wykazane zależności pomiędzy wielkością MA a składowymi zespołu polimetabolicznego, uznanymi za czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, mogą sugerować, iż MA stanowi także czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w nadciśnieniu towarzyszącym otyłości. 4. Brak jest zależności pomiędzy stężeniem leptyny a wielkością MA. 5. Powyższe zależności podtrzymują hipotezę dotyczącą udziału podwyższonego stężenia leptyny w rozwoju powikłań otyłości.

słowa kluczowe: nadciśnienie, otyłość, leptyna, mikroalbuminuria

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 2, strony 121–129.

Streszczenie

Wstęp Leptyna jest hormonem peptydowym, produkowanym przez tkankę tłuszczową i odpowiedzialnym za uczucie sytości. Uważa się, iż hiperleptynemia może stanowić znaczący składnik zespołu polimetabolicznego oraz pełnić istotną rolę w rozwoju nadciśnienia u osób otyłych. Mikroalbuminuria (MA) jest wczesnym objawem uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Materiał i metody Badaniu poddano dwie grupy chorych. Grupę 1. stanowiło 30 osób w wieku $49,0 \pm 8,1$ lat (K:M — 19:11) z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i otyłością (BMI $40,2 \pm 6,7$ kg/m²); grupę 2. — 25 osób w wieku $46,7 \pm 9,8$ lat (K:M — 15:10) z izolowaną otyłością (BMI $38,5 \pm 4,0$ kg/m²). W obu grupach wykonano badania antropometryczne (WHR), oznaczono stężenia parametrów gospodarki lipidowej i glikemii (G) na czczo (testy komercyjne), stężenia insuliny (IRI) (RIA, Świerk, Polska) i leptyny na czczo (RIA,

Piśmiennictwo

1. Cambien F., Chretien J.M., Ducimetiere P., Guize L., Richard J.L.: Is the relationship between blood pressure and cardiovascular risk dependent on body mass index? *Am. J. Epidemiol.* 1985, 122 (3), 434–442.
2. Kannel W.B., Brand M., Skinner J.J. Jr., Dawber T.R., McNamara P.M.: The relation of obesity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 1967, 67, 48–59.
3. Ferranini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. i wsp.: Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 350–357.
4. Pollare T., Lithell H., Berne C.: Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990, 39, 167–174.
5. Rocchini A.P., Katch V., Schork A., Kelch R.P.: Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987, 10, 267–273.
6. 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.
7. Friedman J.M., Halaas J.L.: Leptin and body regulation in body weight in mammals. *Nature* 1998, 395, 763–770.

8. Maffei M., Hallas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y. i wsp.: Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob. RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med.* 1995, 1, 1155–1161.
9. Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E.: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998, 31 (cz. 2), 409–414.
10. Dunbar J.C., Hu Y., Lu H.: Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997, 46, 2040–2043.
11. Oda A., Tanigushi T., Takahashi A. i wsp.: Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Atherosclerosis* 1997, 134, 1–2.
12. Parving H.-H., Mogensen C.E., Jensen H.E., Ervin P.E.: Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974, I, 1190–1192.
13. Yudkin J.S., Forrester R.D., Jackson C.A.: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet* 1988, II, 530–533.
14. Damsgaard E.M., Froland A., Jorgensen O.D., Megensen C.E.: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Brit. Med. J.* 1990, 300, 297–300.
15. Haffner S.M., Stern M.P., Gruber M.K., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Patterson J.K.: Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990, 10, 727–731.
16. Opsahl J.A., Abraham P.A., Halstenson C.E., Keane W.F.: Correlations of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase excretions in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1988, 1 (supl.), 117S–120S.
17. Cerasola G., Cottone S., Mule G. i wsp.: Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1996, 14, 915–920.
18. Bianchi S., Bigazzi R., Valtriani C. i wsp.: Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension* 1994, 23, 681–687.
19. Bianchi S., Bigazzi R., Quinones Galvan A. i wsp.: Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanisms. *Hypertension* 1995, 26, 789–795.
20. Pontremoli R., Sofia A., Ravera M. i wsp.: Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. The MAGIC Study. *Hypertension* 1997, 30, 1135–1143.
21. Mimran A., Ribstein J., DuCailar G., Halimi J.M.: Albuminuria in normals and essential hypertension. *J. Diabet. Complications* 1994, 3, 150–156.
22. Viberii G.C., Jarrett R.J., McCartney M., Keen H.: Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 1978, 14, 293–300.
23. Metcalf P.A., Baker J.R., Scragg R.K., Dryson E., Scott A.J., Wild C.J.: Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise and cigarette smoking. *Clin. Chem.* 1993, 39, 1793–1797.
24. Kaplan N.M.: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Int. Med.* 1989, 149, 1514–1520.
25. Lonnqvist F., Wenlund A., Arner P.: Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *J. Int. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997, 21, 255–260.
26. Kim-Motoyama H., Yamaguchi T., Katakura T. 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.
27. Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M. i wsp.: Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 928–933.
28. 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.
29. Saad M.F., Damani S., Gingerich R.L. i wsp.: Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1997, 82, 579–584.
30. Jackson E.K., Li P.: Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am. J. Physiol.* 1997, 272, F333–F338.
31. Villareal D., Reams G., Taraben A., Freeman R.H. i wsp.: Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive and obese rats. *Am. J. Physiol.* 1998, 276, 2056–2060.
32. Palatini P., Graniero G.R., Mormino P. i wsp.: Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 334–341.
33. Bigazzi R., Bianchi S., Campese V.M., Baldari G.: Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron.* 1992, 61, 94–97.
34. Hoegholm A., Bang L.E., Kristensen K.S., Nielsen J.W., Holm J.: Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension.* 1994, 24, 101–105.
35. Agewall S., Persson B., Samuelsson O., Ljungman S., Herlitz H., Fagerberg B.: Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease. *J. Hypertens.* 1993, 11, 461–469.
36. Zavaroni I., Bonini I., Gasparini P. i wsp.: Dissociation between urinary albumin excretion and variances associated with insulin resistance in a healthy population. *J. Intern. Med.* 1996, 240, 151–156.
37. Lokkegaard N., Haupter J., Kristensen T.B.: Microalbuminuria in obesity. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1992, 26, 275–278.
38. Weisinger J.R., Kempson R.L., Eldridge F.L., Swenson R.S.: The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann. Intern. Med.* 1974, 81, 440–447.
39. Kasiske B.L., Crosson J.T.: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch. Intern. Med.* 1986, 146, 1105–1109.
40. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. i wsp.: Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994, 344, 14–18.
41. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Jensen K., Jensen T., Kofoed-Enevoldsen A.: Albuminuria reflects widespread vascular albumin damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989, 32, 219–226.
42. Ruilope L.M., Alcazar J.M., Rodicio J.L.: Renal consequences of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 1992, 10 (supl.), S85–S90.
43. Reid M., Bennett F., Wilks R., Forrester T.: Microalbuminuria, renal function and waist:hip ratio in black hypertensive Jamaicans. *J. Hum. Hypertens.* 1998, 12, 221–227.
44. Ribstein J., du Cailar G., Mimran A.: Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension.* 1995, 26, 610–615.
45. Baud L., Ardaillou R.: Tumor necrosis factor alpha in glomerular injury. *Kidney Int.* 1994, (supl.), S32–S36.
46. Meyer T.W., Anderson S., Brenner B.M.: Dietary protein intake and progressive glomerular sclerosis: the role of capil-

lary hypertension and hyperperfusion in the progression of renal disease. *Ann. Intern. Med.* 1983, 98, 832–838.

47. Mykkanen L., Haffner S.M., Kuuisto J., Pyorala K., Laakso M.: Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994, 43 (4), 552–557.

48. Fauvel J.P., Hadj-Aissa A., Laville M. i wsp.: Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. *Nephron.* 1991, 57, 375–376.

49. Rudberg S., Persson B.: Serum leptin levels in young females with insulin-dependent diabetes mellitus and the relation to hyperandrogenicity and microalbuminuria. *Horm. Res.* 1998, 50, 297–302.

50. Fruehwald-Schultes B., Kern W., Beyer J., Forst T., Pfutzner A., Peters A.: Elevated serum leptin concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and macroalbuminuria. *Metabolism* 1999, 48, 1290–1293.

