

# Czy produkty wisceralnej tkanki tłuszczowej — rezystyna i TNF- $\alpha$ — modują wartości ciśnienia tętniczego?

Are products of visceral fat tissue — resistin and TNF- $\alpha$  — able to modulate blood pressure levels?

## Summary

**Background** Visceral fat tissue is the source of many important substances such as: resistin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and many others. The aims of the study were to: 1. Estimate the concentrations of resistin, insulin, soluble receptors for TNF- $\alpha$  among patients with metabolic syndrome; 2. Assess insulin resistance according to HOMA index and estimate correlations between it and hypertension; 3. Investigate correlations between chosen adipocytokines, anthropometric parameters, insulin and hypertension.

**Material and methods** 85 patients with metabolic syndrome were investigated. Control group was 20 healthy volunteers. In both populations anthropological parameters such as body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), were measured, concentration of resistin, insulin and soluble receptors for TNF- $\alpha$  in the blood had been also assessed.

**Results** had shown increased serum levels of resistin and STNFR1 and STNFR2. Insulin resistance, present in investigated group, was final effect of hyperresistinemia, elevated concentrations of STNFR1 and STNFR2. Results have also revealed connection between resistin, and soluble receptors for TNF- $\alpha$ , insulin resistance and values of blood pressure. Resistinemia and concentration of STNFR1 and STNFR2 correlated with values of blood pressure. It may suggest that adipocytokines can induce increase of systolic and diastolic blood pressure.

**Conclusions** 1. Patients with metabolic syndrome are characterized by many disorders connected with each other, such as hyperresistinemia and elevated levels of soluble receptors for TNF- $\alpha$ . 2. Insulin resistance presents in metabolic syndrome, correlates with chosen anthropometrics parameters and hypertension. 3. Concentration of adipocytokines modulate insulin resistance; resistin, STNFR1 and STNFR2 increase it; they also can increase the levels of blood pressure.

**key words:** resistin, TNF- $\alpha$ , insulin resistance, arterial hypertension

*Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 6, pages 347–355.*

## Wstęp

W ciągu ostatnich kilkunastu lat liczba osób z nieprawidłową, nadmierną masą ciała gwałtownie wzrosła. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1995 roku, liczba osób z otyłością na całym świecie [definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ] przekroczyła 200 milionów. W 2005 roku populacja ta przekroczyła już liczbę 400 milionów, zaś liczba osób z BMI w granicach  $25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$ , czyli tak zwaną nadwagą, była większa niż 1,6 biliona. Szacuje się, że w 2015 roku problem nadwagi będzie dotyczył 2,3 biliona pacjentów, zaś samą otyłością pozostanie dotkniętych około 700 milionów osób [1].

Drugą pandemiczną chorobą, która ogarnęła cały glob, jest nadciśnienie tętnicze. Badanie NATPOL

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Musialik  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
tel.: 607 299 565  
e-mail: kasia-musialik@wp.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

III wykazało występowanie nadciśnienia tętniczego u ponad 30% dorosłej polskiej populacji [2]. Wysokie wartości ciśnienia tętniczego stanowią jeden z czynników ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu czy też choroby niedokrwiennej serca. Na podstawie przeprowadzonych przez Lewingtona i wsp. oraz McMahona i wsp. metaanaliz, dotyczących ponad milionowych populacji, można stwierdzić, że już wzrost wartości ciśnienia powyżej 115/75 mm Hg wiąże się wprost proporcjonalnie ze wzrostem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Lewington i wsp. wykazali, że wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) o 20 mm Hg, zaś ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) o 10 mm Hg powoduje ponad 2-krotne zwiększenie ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu czy też choroby niedokrwiennej serca [3, 4]. Wdaje się uzasadnione poszukiwane zależności pomiędzy tkanką tłuszczową a nadciśnieniem tętniczym. Tkanka tłuszczowa jest źródłem wielu hormonalnie czynnych związków, takich jak: rezystyna, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), leptyna, adiponektyna i wielu innych. Sugeruje się zarówno pośredni, jak i bezpośredni wpływ adipocytokin na modulację wartości ciśnienia tętniczego.

Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy dystrybucją tkanki tłuszczowej, insulinoopornością a ciśnieniem tętniczym [5]. Otyłość wisceralna związana ze zwiększoną hiperrezystynią przyczynia się do nasilenia oporności tkanek na insulinę, a tym samym pośrednio wpływa na wzrost wartości ciśnienia tętniczego [6]. Badania eksperymentalne przeprowadzone na zwierzętach potwierdziły wpływ tej adipocytokiny na wartości ciśnienia tętniczego. Rezystyna powoduje wzrost stężenia jonów Ca(2+) w kanałach wapniowych endotelium, prowadząc do zwiększenia napięcia ściany naczyniowej, co bezpośrednio przekłada się na wzrost ciśnienia tętniczego. Postuluje się także jej wpływ na transdukcję transmembranalnego sygnału zależnego od zewnątrzkomórkowej kinazy białkowej w komórkach mięśni gładkich ściany naczyniowej. Pośrednie działanie rezystyny na rozwój nadciśnienia tętniczego wyraża się także poprzez nasilenie syntezy oraz wydłużenie okresu półtrwania w surowicy krwi endoteliny, której zwiększone stężenie stanowi istotny czynnik pronadciśnieniowy [7]. Kolejną adipocytokiną, której wpływ na nadciśnienie tętnicze pozostaje przedmiotem licznych dyskusji w piśmiennictwie, jest TNF- $\alpha$ . Jego funkcja jako czynnika przyczyniającego się do wzrostu ciśnienia tętniczego pozostaje

wciąż kontrowersyjna; TNF- $\alpha$  wywiera działanie zarówno stymulujące, jak i hamujące na układ renina-angiotensyna, co przyczynia się do uznania tej adipocytokiny za czynnik zarówno pro, jak i antyhipertensyjny [8–10]. Inhibicja genów dla TNF- $\alpha$  przy użyciu poliklonalnych przeciwciał skutkowała wolniejszym wzrostem wartości zarówno SBP, jak i DBP [11]. Swój efekt biologiczny TNF- $\alpha$  wywiera poprzez dwa receptory: 55-kDa TNFR1 oraz 75-kDa TNFR2. Ich okres półtrwania w surowicy krwi jest wielokrotnie dłuższy niż samej cząsteczki TNF- $\alpha$ , stąd też ich oznaczenia biochemiczne wydają się łatwiejsze. Rola receptorów dla TNF- $\alpha$  nie ogranicza się tylko do wpływu na wartości ciśnienia tętniczego oraz filtrację kłębuszkową; powodują one także krótkoterminowy wzrost czynności akcji serca oraz wywołują ujemny efekt inotropowy [12, 13]. Wzrost stężenia TNF- $\alpha$  wiąże się także ze zwiększoną ekspresją genu dla angiotensynogenu, co wskazuje na pośredni wpływ tej cytokiny na układ renina-angiotensyna-aldosteron [14]. Analizując działanie TNF- $\alpha$ , należy także rozważyć obecność wzajemnych zależności pomiędzy sTNFR1 i sTNFR2 a rezystynią.

## Insulinooporność

Nadmierna masa ciała oraz brak wysiłku fizycznego przyczyniają się do narastania insulinooporności. Stan insulinooporności to sytuacja, w której dochodzi do upośledzonej tkankowej odpowiedzi na insulinę. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń węglowodanowych jest otyłość trzewna [15]. Wiele produkowanych przez tkankę tłuszczową substancji bierze udział w patogenezie oporności na insulinę. Wśród tych związków wymienia się przede wszystkim: leptynę, adiponektynę, rezystynę, interleukinę 6, wolne kwasy tłuszczowe oraz TNF- $\alpha$ . Insulinooporność przyczynia się także do wzrostu aktywności układu вегетatywnego, hiperfibrinogemii oraz uszkodzenia śródbłonna naczyń. Zaburzenia aktywności śródbłonna charakteryzują się: zaburzeniem procesów oksydoredukcyjnych, spadkiem wydzielania substancji wazodylatacyjnych, wzrostem wydzielania substancji wazokonstrykcyjnych, wrażliwości na związki wazokonstrykcyjne oraz aktywności trombolitycznej.

Wszystkie te stany przyczyniają się do rozwoju przewlekłego subklinicznego procesu zapalnego — miażdżycy. Dysfunkcja śródbłonna, wraz z rozwojem procesu miażdżycowego, prowadzi do zmian strukturalnych i wzrostu ciśnienia tętniczego [16].

## Cel pracy

1. Ocena stężenia w surowicy krwi rozpuszczalnych receptorów STNFR1 i STNFR2 oraz rezystyny w grupie otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym.

2. Wykazanie zależności pomiędzy wybranymi adipocytokinami — rezystyną i TNF- $\alpha$  — a ich wpływem na wartości zarówno SBP, jak i DBP.

3. Podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy rezystyna, STNFR1 i R2 wpływają na wartość insulinooporności, która modyfikuje wartości SBP i DBP.

## Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 105 chorych w wieku 25–77 lat. Pierwsza badana grupa liczyła 85 osób (42 kobiety i 43 mężczyźni). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników. Zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) z 2005 roku u chorych z pierwszej grupy rozpoznano zespół metaboliczny. U wszystkich badanych z zespołem metabolicznym wartości ciśnienia tętniczego przekraczały 140/90 mm Hg, zaś wartość BMI była większa niż 30 kg/m<sup>2</sup>. Wartości ciśnień odpowiadały I lub II stadium nadciśnienia tętniczego. Przeprowadzono pomiary antropometryczne: wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder. Obwód talii powyżej 80 cm dla kobiet lub powyżej 94 cm w przypadku mężczyzn uznano za wykładniki otyłości wisceralnej. Obliczono wskaźnik masy, posługując się następującym wzorem: BMI = masa ciała [kg]/(wzrost [m])<sup>2</sup>. Określono wskaźnik talia/biodro (WHR, *waist-hip ratio*). Pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono za pomocą sfigmomanometru rtęciowego, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2007 roku przy użyciu mankietu właściwego dla osób otyłych. Badanie wykonywano 3-krotnie, w pozycji siedzącej, po 10-minutowym odpoczynku. Na podstawie średniej z trzech pomiarów ciśnienia tętniczego z trzech kolejnych dni poprzedzających pobranie krwi obliczono średnie wartości SBP oraz DBP. W krwi żyłnej oznaczano: glukozę, insulinę, rezystynę, rozpuszczalne receptory dla TNF- $\alpha$  oraz podstawowe parametry biochemiczne. Insulinę oceniano w surowicy krwi na czczo, metodą radioimmunometryczną za pomocą zestawu firmy Invitrogen SA. Stężenia rozpuszczalnych receptorów 1 i 2 dla TNF- $\alpha$  były oceniane przy użyciu zestawu DRG sTNF-RI-EASIA KAP1761 firmy BioSource Europe SA, Belgia. Stężenia rezystyny oraz rozpuszczalnych receptorów TNF- $\alpha$  oznaczano me-

todą ELISA. Za wykładnik insulinooporności przyjęto wskaźnik: według modelu HOMA-IR (*homeostasis model assessment insulin resistance*).

Wskaźnik HOMA-IR obliczano z iloczynu stężeń glukozy na czczo mmol/l i insuliny na czczo  $\mu$ j./ml/22,5: HOMA-IR = glukoza  $\times$  insulina/22,5.

Wskaźnik HOMA-IR oceniono 2-krotnie i posłużono się wartością średnią. Oceniano także podstawowe parametry gospodarki lipidowej (testy komercyjne) oraz wartości glikemii (metodą kolorymetryczną).

## Analiza statystyczna

Analizowane parametry opisano średnią arytmetyczną, odchyleniem standardowym i medianą. Do obliczeń wykorzystano pakiet statystyczny STATISTICA (data analysis software system), v8 oraz Analyse-it for Microsoft Excel v2.20.

## Wyniki

Zbiornicze zestawienie wybranych parametrów antropometrycznych i gospodarki lipidowej przedstawiono w tabeli I. W badanej populacji wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenia rezystyny: 25,86  $\pm$  10,03 ng/ml *v.* 9,60  $\pm$  1,35 ng/ml ( $p < 0,001$ ) oraz TNFR1: 4,11  $\pm$  0,74 ng/ml *v.* 2,32  $\pm$  0,62 ng/ml ( $p < 0,001$ ) i TNFR2: 6,90  $\pm$  1,40 ng/ml *v.* 2,73  $\pm$  0,76 ng/ml ( $p < 0,001$ ) (tab. II). W stosunku do grupy kontrolnej w badanej populacji pacjentów z otyłością zaobserwowano także wyższe wartości glikemii: 5,40  $\pm$  0,51 mmol/l *v.* 4,09  $\pm$  0,71 mmol/l ( $p < 0,001$ ), insulinemii: 16,69  $\pm$  3,14  $\mu$ j./ml *v.* 10,94  $\pm$  2,49  $\mu$ j./ml ( $p < 0,001$ ) oraz wskaźnika HOMA-IR: 3,69  $\pm$  0,58 *v.* 1,96  $\pm$  0,46 ( $p < 0,001$ ) (ryc. 1). Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, oceniana za pomocą BMI, korelowała dodatkowo ze wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR:  $R_p = 0,7625$  ( $p < 0,001$ ) (ryc. 2). Wśród pacjentów z nadmiernie rozwiniętą tkanką tłuszczową stwierdzono wyższe wartości zarówno SBP: 152,0  $\pm$  13,89 mm Hg *v.* 118,10  $\pm$  6,29 mm Hg ( $p < 0,001$ ), jak i DBP: 96,0  $\pm$  8,60 mm Hg *v.* 80,30  $\pm$  4,80 mm Hg ( $p < 0,001$ ), (tab. III). Zaobserwowano także dodatnią korelację pomiędzy stopniem tkankowej insulinooporności, ocenianej za pomocą wskaźnika HOMA-IR, a SBP:  $R_p = 0,4983$  ( $p < 0,001$ ) (ryc. 3). Podobnie dodatnia korelacja była zauważalna, w porządku rang Spearmana, w przypadku DBP:  $R = 0,3854$  ( $p < 0,001$ ). Spostrzegano istotną zależność pomiędzy STNFR1 i STNFR2 a wskaźnikiem insulinooporności — odpowiednio:  $R_p = 0,4150$  ( $p < 0,001$ ) oraz  $R_p = 0,6507$  ( $p < 0,001$ ). Wykazano istotną zależność:  $R_p =$

**Tabela I.** Charakterystyka porównawcza badanych grup w odniesieniu do parametrów antropometrycznych i gospodarki lipidowej  
**Table I.** Comparison of basic anthropometrics measurements and lipids parameters in investigated population

Badany parametr	Badana populacja Średnia x	Mediana	Odchylenie standardowe	Kontrola Średnia x	Mediana standardowe	Odchylenie	p
n	85			20			
Wiek (lata)	53,40	56,00	12,10	52,40	54,00	8,80	NS
Obwód talii [cm]	113,19	109,00	14,25	84,50	86,00	8,20	p < 0,001
Obwód bioder [cm]	108,50	100,00	12,03	101,60	98,50	5,72	p < 0,01
Masa ciała [kg]	100,56	98,00	20,62	72,60	72,00	9,14	p < 0,001
Wzrost [cm]	167,60	162,00	8,47	171,30	165,50	8,59	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	35,52	38,90	5,67	24,67	25,02	1,88	p < 0,001
WHR	1,06	1,08	0,15	0,83	0,85	0,06	p < 0,001
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,75	5,16	0,97	4,05	3,66	0,57	p < 0,001
HDL [mmol/l]	1,17	1,10	0,29	1,64	1,61	0,46	p < 0,001
HDL [mmol/l]	1,17	1,10	0,29	1,64	1,61	0,46	p < 0,001
LDL [mmol/l]	3,29	3,22	0,99	1,83	1,82	0,54	p < 0,001
Triglicerydy [mmol/l]	2,83	2,67	0,95	1,27	1,35	0,28	p < 0,001

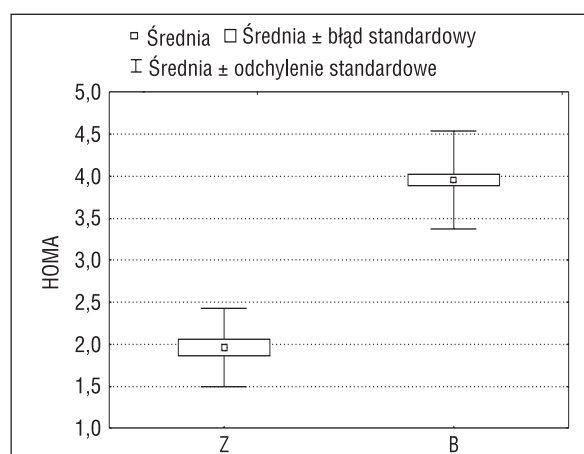
n — liczebność grupy; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-hip ratio*) — wskaźnik talia/biodro; test Manna-Whitneya dla wieku, obwodu bioder i talii, masy ciała, BMI, WHR; HDL — cholesterol; LDL — cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości; test Manna-Whitneya dla cholesterolu całkowitego, HDL, TG (p < 0,001), różnica istotna statystycznie; test t-Studenta dla cholesterolu frakcji LDL (p < 0,001), różnica istotna statystycznie

**Tabela II.** Charakterystyka porównawcza wybaranych adipocytokin: rezystyny oraz TNFR1 i TNFR2 w badanej populacji i w grupie kontrolnej

**Table II.** Comparison of chosen adipocytokines in investigated population

Badany parametr	Badana populacja Średnia x	Mediana	Odchylenie standardowe	Kontrola Średnia x	Mediana	Odchylenie standardowe	p
n	85			20			
Rezystyna [ng/ml]	25,86	25,84	10,03	9,60	9,91	1,35	p < 0,001
STNFR1 [ng/ml]	4,118	4,010	0,749	2,329	2,280	0,628	p < 0,001
STNFR2 [ng/ml]	6,907	6,740	1,400	2,734	2,795	0,761	p < 0,001

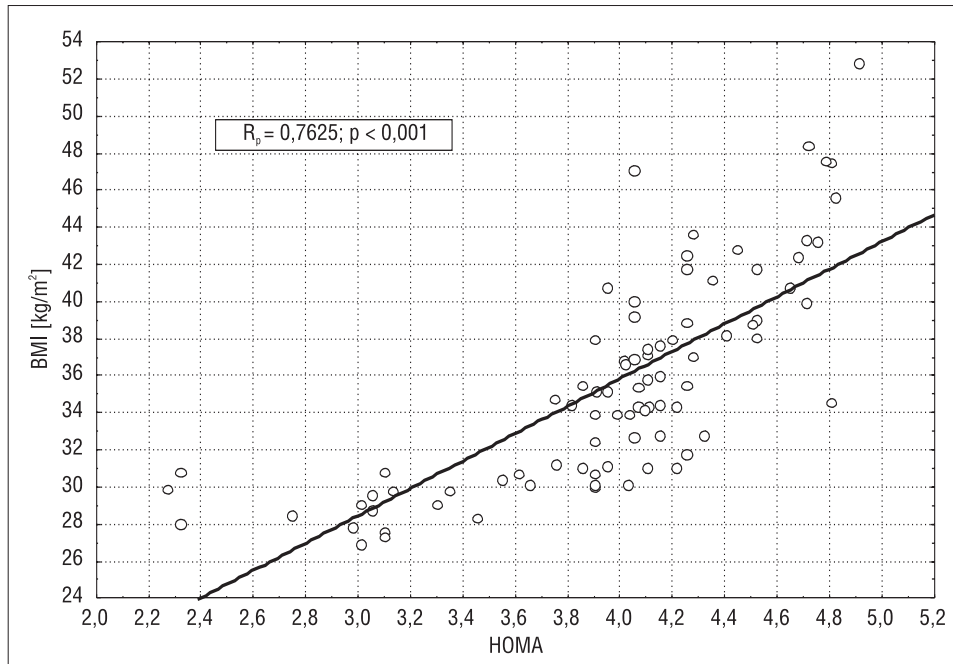
n — liczebność grupy; test Manna-Whitneya dla rezystyny (p < 0,001), różnica istotna statystycznie; test t-Studenta dla sTNFR1 i sTNFR2; (p < 0,001), różnica istotna statystycznie



**Rycina 1.** Wykres wskaźnika insulinooporności według modelu HOMA w grupie kontrolnej i badanej populacji

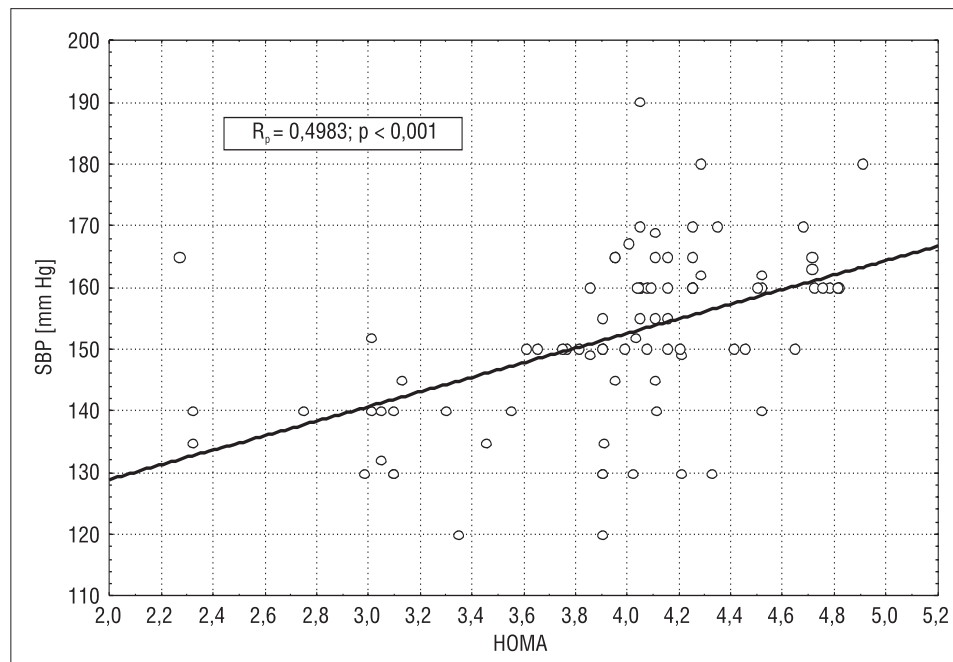
**Figure 1.** Comparison of Homa Index in healthy and investigated group  
 Z — grupa osób zdrowych (kontrolna); B — grupa badana, p < 0,05; HOMA — wskaźnik insulinooporności; wykazano istotnie wyższe (p < 0,05) wartości wskaźnika HOMA w grupie badanej

= 0,4504 (p < 0,001) pomiędzy SBP a stężeniem STNFR2 (ryc. 4). Wykazano także zależność pomiędzy DBP a STNFR1:  $R_p = 0,3492$  (p < 0,001) i stężeniem sTNFR2:  $R_p = 0,4695$  (p < 0,001). Wykazano istotną zależność:  $R_p = 0,5154$  (p < 0,001) pomiędzy SBP a stężeniem rezystyny w surowicy krwi (ryc. 5). Obserwowano również dodatnią korelację porządku rang Spearmana pomiędzy DBP a rezystynią:  $R = 0,5613$ , (p < 0,001). Podczas analizy statystycznej badanych populacji przeprowadzono regresję wielokrotną postępującą dla zmiennych: rezystyna, STNFR1 i STNFR2. Na podstawie tej regresji uzyskano zależność rezystyny od BMI (p < 0,023), wskaźnika HOMA (p < 0,001), sTNFR2 (p < 0,003). Skorygowane  $R^2 = 0,7639$  tłumaczy, że 76% zmienności rezystyny jest wyjaśnione przez przedstawiony model regresji. Uzyskano także zależność sTNFR1 od sTNFR2



**Rycina 2.** Zależność pomiędzy wartością wskaźnika masy ciała (BMI) a wskaźnikiem insulinooporności według modelu HOMA  
**Figure 2.** Correlation between BMI and HOMA Index

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; wykazano istotną zależność ( $p < 0,001$ ) pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności HOMA a BMI

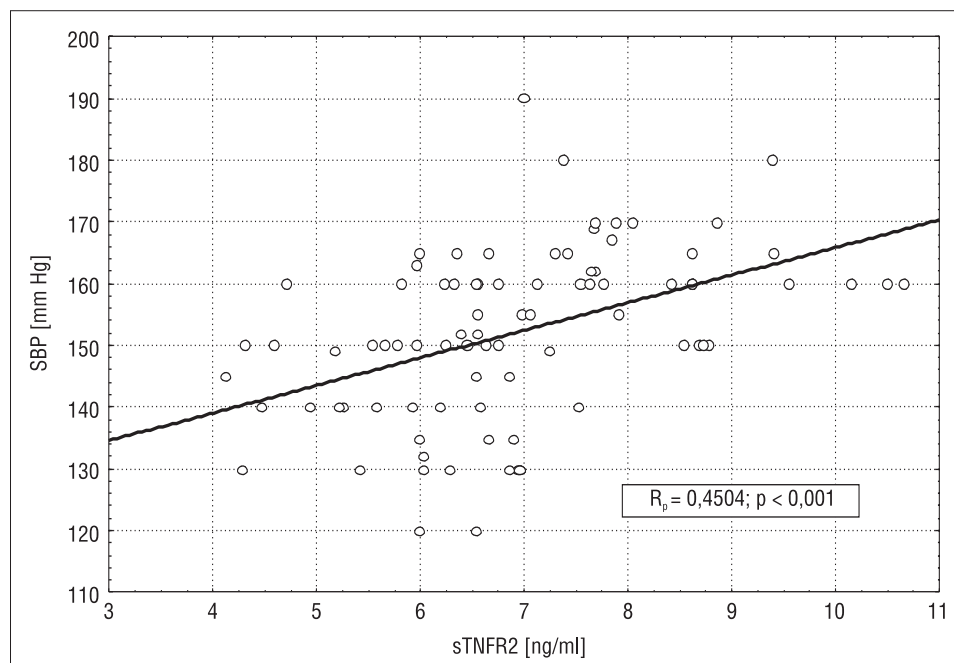


**Rycina 3.** Zależność pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego (SBP) a wskaźnikiem insulinooporności według modelu HOMA  
**Figure 3.** Correlation between systolic blood pressure (SBP) and HOMA Index

HOMA — wskaźnik insulinooporności; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie tętnicze skurczowe; wykazano istotną zależność ( $p < 0,001$ ) pomiędzy SBP a wskaźnikiem insulinooporności według HOMA; wykazano korelację porządku rang Spearmana między wskaźnikiem insulinooporności według modelu HOMA a DBP ( $R = 0,3854$ ,  $p < 0,001$ )

( $p < 0,005$ ), rezystyny ( $p < 0,004$ ). Skorygowane  $R^2 = 0,3365$  tłumaczy, że 33% zmienności sTNFR1 jest wyjaśnione przez przedstawiony model regresji. Z kolei sTNFR2 zależał głównie

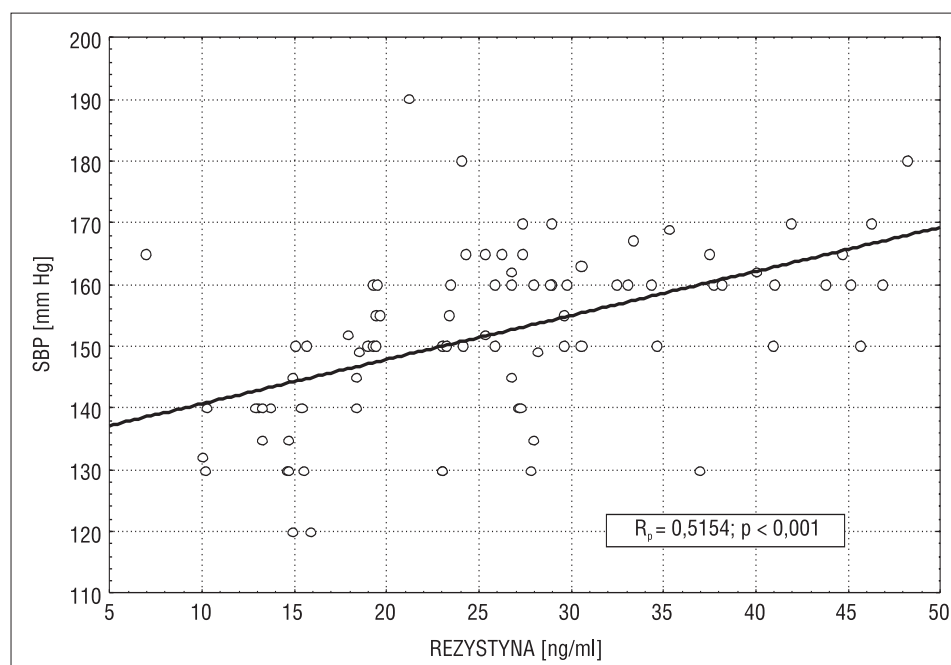
od rezystyny ( $p < 0,001$ ), sTNFR1 ( $p < 0,009$ ). Skorygowane  $R^2 = 0,6401$  tłumaczy, że 64% zmienności sTNFR2 jest wyjaśnione przez przedstawiony model regresji.



**Rycina 4.** Zależność pomiędzy wartością ciśnienia skurczowego (SBP) a stężeniem rozpuszczalnych receptorów R2 dla TNF- $\alpha$

**Figure 4.** Correlation between systolic blood pressure (SBP) and serum concentration of sTNFR2

sTNFR2 — rozpuszczalny receptor R2 dla TNF; SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie tętnicze skurczowe; DBP (diastolic blood pressure) — ciśnienie tętnicze rozkurczowe; wykazano istotną zależność ( $p < 0,001$ ) pomiędzy SBP a stężeniem sTNFR2; wykazano także zależność pomiędzy DBP a sTNFR1 ( $R_p = 0,3492$ ,  $p < 0,01$ ) i stężeniem sTNFR2 ( $R_p = 0,4695$ ,  $p < 0,001$ )



**Rycina 5.** Zależność pomiędzy wartością ciśnienia skurczowego (SBP) a stężeniem rezystyny

**Figure 5.** Correlation between Systolic Blood pressure (SBP) and serum concentration of resistin

SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie tętnicze skurczowe; wykazano istotną zależność ( $p < 0,001$ ) pomiędzy SBP a stężeniem rezystyny; wykazano korelację porządku rang Spearmana pomiędzy DBP a rezystynią ( $R = 0,5613$ ,  $p < 0,001$ )

**Tabela III.** Charakterystyka porównawcza wartości ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w badanej populacji i w grupie kontrolnej**Table III.** Comparison of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in investigated population

Badany parametr	Badana populacja Średnia x	Mediana	Odchylenie standardowe	Kontrola Średnia x	Mediana	Odchylenie standardowe	p
n	85			20			
SBP [mm Hg]	152,00	152,00	13,89	118,10	120,00	6,29	p < 0,001
DBP [mm Hg]	96,00	95,00	8,60	80,30	80,00	4,80	p < 0,001

n — liczebność grupy; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie rozkurczowe; test Manna-Whitneya dla SBP, DBP (p < 0,001), różnica istotna statystycznie

## Dyskusja

Badana populacja chorych z zespołem metabolicznym charakteryzuje się trzewnym typem otyłości. Analiza parametrów antropometrycznych (BMI, WHR, obwód talii i bioder) wskazuje na obecność dużej ilości tkanki tłuszczowej trzewnej o znacznej aktywności metabolicznej.

Zarówno badania eksperymentalne, jak i doświadczenia własne zdają się potwierdzać wpływ, jaki adipocytokiny wywierają na wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Znany jest fakt, że u części osób z nadciśnieniem tętniczym występuje insulinooporność, która odgrywa ważną rolę w złożonych mechanizmach rozwoju nadciśnienia tętniczego. Nie sposób także pominąć spostrzeżenia, że około 60% chorych z nadciśnieniem tętniczym prezentuje zwiększoną masę ciała. Wyniki badań genetycznych wskazują, że pewne geny determinujące rozwój otyłości mogą także uczestniczyć w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością [17]. W piśmiennictwie ostatnich lat powszechnie dyskutuje się rolę adipocytokin, których źródłem jest tkanka tłuszczowa trzewna, w modulacji insulinooporności i nadciśnienia tętniczego. Ponadto możliwy jest również bezpośredni wpływ adipocytokin na rozwój hipertensji [18, 19]. Analiza wskaźnika insulinooporności w populacji chorych z zespołem metabolicznym dowodzi istotnie wyższych jego wartości oraz wskazuje na istnienie zależności pomiędzy wielkością insulinooporności a wartościami SBP i DBP [20].

Badania własne wskazują na istnienie zależności pomiędzy stężeniem rozpuszczalnych receptorów TNF- $\alpha$  a wskaźnikami insulinooporności. Wykazanie zależności pomiędzy stężeniem sTNFR2 a wartościami SBP i DBP może także sugerować bezpośredni wpływ tej adipocytokiny na wartości ciśnienia tętniczego. Spostrzeżenie to potwierdzono w pracy Zinmana i wsp., którzy zaobserwowali dodatnią korelację pomiędzy TNF- $\alpha$  a SBP w populacji osób otyłych [21].

Opisano wiele mechanizmów patogenetycznych poprzez które insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia mogą indukować rozwój nadciśnienia tętniczego. Należy do nich między innymi zaburzona natriureza. Działanie antynatiuretyczne wynika z bezpośredniego wpływu insuliny na cewkę nerkową. Wykazano, że podawanie insuliny do tętnicy nerkowej prowadzi do zmniejszenia natriurezy o 5% [22]. A zatem kolejnym mechanizmem prowadzącym do zwiększenia wartości ciśnienia tętniczego jest wzrost wolemii. U chorych na nadciśnienie rozważa się także brak naczyniorozkurczowej reakcji na insulinę [23]. Wzrost insulinemii wiąże się ponadto ze wzrostem aktywności układu współczulnego [24]. Zdaniem części autorów insulinooporność, z wtórną hiperinsulinemią, może oddziaływać na rozwój nadciśnienia tętniczego także poprzez zwiększenie stężenia aldosteronu i aktywność reninową osocza [25, 26].

Kolejną cytokiną o możliwym działaniu hipertensyjnym jest rezystyna. W badaniach własnych wykazano także, że stężenie rezystyny w surowicy krwi jest istotnie wyższe w populacji osób z otyłością trzewną.

Way i wsp. udowodnili, że u myszy ob/ob stężenia rezystyny istotnie korelują ze stężeniami insuliny, wskaźnikiem insulinooporności oraz stopniem otyłości. Wskazywało to na potencjalne znaczenie rezystyny w rozwoju insulinooporności [27].

Insulinooporność stwierdzana u chorych z zespołem metabolicznym należy, obok otyłości, do czynników zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy oraz powikłań sercowo-naczyniowych.

Należy także rozważyć rozwój hiperrezystynemii na rozwój nadciśnienia tętniczego nie tylko w mechanizmie insulinooporności, ale także bezpośredniego oddziaływania tej adipocytokiny na wzrost wartości SBP i DBP. Badacze chińscy wykazali w grupie 1102 chorych na cukrzycę, że polimorfizm genu dla rezystyny (3'UTR + 629 > A) niezależnie wiąże się z wartościami SBP oraz DBP [28].

Także wyniki autorki niniejszej pracy wskazują na związek rezystynemii z wartościami ciśnienia tętniczego, co może być spowodowane obecnością insulinooporności lub też bezpośrednim wpływem tej adipocytokiny na wartość nadciśnienia tętniczego w badanej populacji.

Analiza regresji wielokrotnej postępującej wskazuje, że 76% zmienności rezystyny zależy nie tylko od wielkości BMI, ale także od wartości insulinooporności wyrażonej wskaźnikiem HOMA oraz stężenia rozpuszczalnych receptorów STNFR2.

Natomiast zmienność STNFR2 pozostaje w ścisłym związku z rezystynemii i stężeniem STNFR1 (w 64%). Przytoczone obserwacje dowodzą istnienia ścisłej zależności pomiędzy badanymi adipocytokinami a wielkością insulinooporności tkankowej.

Należy także rozważyć znaczenie rezystyny jako czynnika prozapalnego. Wyniki badań De Luisa i wsp. sugerują wpływ rezystyny na rozwój subklinicznego procesu zapalnego u chorych z zespołem metabolicznym [29]. Jeżeli miażdżycę uzna się za przewlekłą chorobę zapalną, rezystyna może stanowić jeden z wielu czynników wpływających na rozwój procesu aterosogenego, zmian naczyniowych i nadciśnienia tętniczego.

Rola adipocytokiny w rozwoju nadciśnienia tętniczego w otyłości prowadzi do nowych możliwości badań w hipertensjologii. Dokładne mechanizmy regulacji ciśnienia tętniczego przez adipocytokiny wymagają przeprowadzenia dalszych analiz i nadal pozostają przedmiotem wielu badań klinicznych.

## Wnioski

1. U chorych z zespołem metabolicznym i otyłością trzewną wykazano wzrost stężenia adipocytokiny — rezystyny i TNF- $\alpha$ .

2. Rezystyna oraz TNF- $\alpha$  zwiększają tkankową insulinooporność, która moduluje wartości ciśnienia tętniczego.

3. Adipocytokiny — rezystyna i TNF- $\alpha$  — wydają się uczestniczyć w kształtowaniu się wartości ciśnienia tętniczego, na co wskazuje obecność korelacji pomiędzy ich stężeniami w surowicy a wartościami SBP i DBP.

## Streszczenie

**Wstęp** Produkty tkanki tłuszczowej, będące źródłem wielu hormonalnie czynnych związków, mogą modulować wartości ciśnienia tętniczego. Celem pracy

były: 1. Ocena stężenia rezystyny, rozpuszczalnych receptorów dla czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) (STNFR1 i STNFR2) oraz insuliny w surowicy krwi w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym; 2. Ocena insulinooporności przy użyciu wskaźnika HOMA oraz poszukiwanie wzajemnej zależności pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a wskaźnikiem HOMA; 3. Poszukiwanie korelacji pomiędzy stężeniami wybranych adipocytokiny oraz parametrami antropometrycznymi a wartościami ciśnienia tętniczego.

**Materiał i metody** Badaniami objęto 85 chorych z zespołem metabolicznym. Grupę kontrolną stanowiło 20 osób zdrowych. W populacjach oceniano: wskaźnik masy ciała (BMI), obwód talii, wskaźnik talia/biodro (WHR), stężenia rezystyny, STNFR1 i STNFR2, insuliny.

**Wyniki** Wykazano wzrost stężenia rezystyny oraz STNFR1 i STNFR2. Pacjenci z otyłością trzewną prezentowali zwiększoną insulinooporność, stanowiącą efekt wielu zaburzeń, między innymi: hiperrezystynemii i zwiększonego stężenia STNFR1 i STNFR2. Wysznięto wniosek, że zarówno rezystyna, jak i STNFR1 i STNFR2 mogą powodować wzrost wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

**Wnioski** 1. W grupie pacjentów z zespołem metabolicznym zaobserwowano podwyższone stężenia rezystyny oraz STNFR1 i STNFR2. 2. Występująca w badanej populacji insulinooporność korelowała dodatnio z wybranymi parametrami antropometrycznymi oraz wartościami ciśnienia tętniczego. 3. Adipocytokiny wpływają na insulinooporność; rezystyna i STNFR1 oraz STNFR2 zwiększają ją w podobny sposób; oddziałują one także na wartości ciśnienia tętniczego.

**słowa kluczowe:** rezystyna, TNF- $\alpha$ , insulinooporność, nadciśnienie tętnicze

*Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 6, strony 347–355.*

## Piśmiennictwo

1. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en).
2. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; Supl. 2: 6–10.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
4. MacMahon S., Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
5. Yamashita S., Nakamura T., Shimomura I. i wsp. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19: 287–291.



6. McTernan M.G., McTernan C.L., Chetty R. i wsp. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J. Clin. Endocrin. Met.* 2002; 87: 2407–2410.
7. Chuang T.Y., Au L.C., Wang L.C., Ho L.T., Yang D.M., Juan C.C. Potential effect of resistin on the ET-1-increased reactions of blood pressure in rats and Ca(2+) signaling in vascular smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.* 2011 Jun 15. doi: 10.1002/jcp.22878. [Epub ahead of print].
8. Brasier A.R., Li J., Wimbish K.A. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 27; 1996: 1009–1017.
9. Saijonmaa O., Nyman T., Fyhrquist F. Downregulation of angiotensin-converting enzyme by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in cultured human endothelial cells. *J. Vasc. Res.* 38; 2001: 370–378.
10. Todorov V., Muller M., Schweda F., Kurtz A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits renin gene expression. *Am. J. Physiol. Regul. Inter. Comp. Physiol.* 283; 2001: 1046–1051.
11. Elmarakby A.A., Quigley J.E., Pollock D.M., Imig J.D. Tumor necrosis factor alpha blockade increases renal Cyp2c23 expression and slows the progression of renal damage in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 47; 2006: 557–562.
12. Defer N., Azroyan A., Pecker F., Pavoine C. TNFR1 and TNFR2 signaling interplay in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 282; 2007: 35564–35573.
13. Sriramula S., Haque M., Majid D.S., Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 51; 2008: 1345–1351.
14. Nyui N., Tamura K., Yamaguchi S. i wsp. Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 859–867.
15. Pender J., Pories W. Epidemiology of obesity in the United States. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2005; 34: 1–7.
16. Serce w cukrzycy u dzieci. W: Urban M. (red.). *Cornetis*, Wrocław 2009; 114–145.
17. Allison D., Heshka S., Neale M., Tishler P., Heymsfield S. Genetic, environmental, and phenotypic links between body mass index and blood pressure among women. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 55: 335–341.
18. Vaidya A., Pojoga L., Underwood P.C. i wsp. The association of plasma resistin with dietary sodium manipulation, the renin-angiotensin-aldosterone system, and 25-hydroxyvitamin D3 in human hypertension. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2011; 74: 294–299.
19. Yu X., Yang Z., Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. *Ren. Fail.* 2010; 32: 475–479.
20. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med. Clin. North. Am.* 2011; 95: 875–892.
21. Zinman B., Hanley A., Harris S., Kwan J., Fantus I. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 272–278.
22. DeFronzo R. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165–171.
23. Anderson E., Mark A. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 136–141.
24. Murray E. The sympathetic system and hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 99–105.
25. Sinaiko A., Steinberg J., Moran A., Prineas R., Jacobs D. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J. Hypertens.* 2002; 20: 383–385.
26. Nickenig G., Röling J., Strehlow K., Schnabel P., Böhm M. Insulin Induces Upregulation of Vascular AT1 Receptor Gene Expression by Posttranscriptional Mechanisms. *Circulation* 1998; 98: 2453–2460.
27. Way J., Gorgun C., Tong Q. i wsp. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxime proliferator — activator receptor gamma-agonist. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 25651–25653.
28. Tan M., Chang S., Chang D., Tsai J.C., Yau-Jiunn Lee. Association of resistin gene 3' — untranslated region + 629 > A polymorphism with type 2 diabetes and hypertension in a Chinese population. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003; 88: 1258–1263.
29. De Luis D.A., Gonzalez Sagrado M., Conde R., Aller R., Izaola O. Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity. *Nutr. Hosp.* 2010; 25: 630–634.