

Ocena zależności pomiędzy stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego i aktywnością układu współczulnego u chorych z zespołem metabolicznym oraz samoistnym nadciśnieniem tętniczym

The assessment of correlations between serum leptin concentration, blood pressure values and sympathetic nervous system activity in patients with metabolic syndrome and essential hypertension

Summary

Background Leptin is one of the cytokines secreted by adipocytes and plays an important role in the regulation of food intake, thermogenesis and different metabolic processes and also blood pressure values. The aim of the study was to estimate the relationship between plasma leptin concentration and sympathetic nervous system activity and blood pressure values in patients with metabolic syndrome and essential hypertension.

Material and methods The study group consisted of 68 patients divided into 3 subgroups: 1. subjects with metabolic syndrome and hypertension (n = 31), 2. subjects with essential hypertension, without obesity (n = 22), 3. control group (n = 15) included normotensive, non-obese individuals in comparable age. In all subjects fasting leptin concentration was measured using RIA test. Systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) and heart rate (HR) as a sympathetic nervous system activity indicator were assessed. Basic anthropometric and biochemical parameters were also estimated to determine the group assignment.

Results Mean plasma leptin concentrations in 3 groups were: 1 — 22.86 ± 10.52 ng/ml; 2 — 16.44 ± 11.02 ng/ml; 3 — 11.18 ± 5.87 ng/ml respectively. Significant differences were found in group 1 vs. 2 and 3 and 2 vs. 3. Significantly higher leptin levels were characteristic for women in all groups. Mean SBP and DBP were: 1 — 164.7 ± 2.0 mm Hg and 91.3 ± 7.8 mm Hg, 2 — 158.1 ± 2.4 mm Hg and 89.3 ± 6.7 mm Hg, 3 — 130.6 ± 2.8 mm Hg and 76.1 ± 5.6 mm Hg. It was claimed that there were significant differences between groups: 1 vs. 3 and 2 vs. 3. Mean HR in 3 groups were: 1 — 78.7 ± 10.3 beats/min, 2 — 80.9 ± 11.0 beats/min, 3 — 71.2 ± 5.6 beats/min respectively. Significant differences were found in group: 1 vs. 3 and 2 vs. 3. In both groups: with metabolic syndrome and essential hypertension a significant positive correlations were found between leptinemia and mean SBP and mean HR. **Conclusions:**

1. Patients with metabolic syndrome are characterized by the highest leptin levels.
2. Positive correlations between leptin and HR and SBP in both study groups suggest that leptin may contribute to an essential hypertension development through sympathetic nervous system activity.

key words: leptin, sympathetic nervous system, metabolic syndrome, essential hypertension

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 2, pages 93–100.

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Foremska-Iciek
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego UM
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854 93 77, 501 772 343; faks: (61) 847 85 29
asiaform@poczta.onet.pl

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

W ostatnich latach na świecie obserwuje się stale rosnącą liczbę chorych z zespołem metabolicznym. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia na nadwagę cierpi około 1,6 miliarda, na otyłość ponad 400 milionów osób dorosłych na świecie. Prognozuje się, że w najbliższym dziesięcioleciu liczby te mogą ulec podwojeniu [1]. W polskim badaniu WOBASZ, prowadzonym w latach 2003–2005, uwzględniającym zarówno kryteria *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), jak i Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) wykazano, że według pierwszej definicji zespół metaboliczny dotyczy 19,5% mężczyzn i 18,6% kobiet, natomiast według drugiej jego kryteria spełnia 20% kobiet i 23% mężczyzn [2]. Analiza występowania poszczególnych składowych zespołu metabolicznego wykazała największą częstość nadciśnienia tętniczego porównaniu z pozostałymi składowymi tego zespołu [3]. Istotne medyczne i społeczne znaczenie zespołu metabolicznego wynika nie tylko z jego rozpowszechnienia, ale także z udowodnionego negatywnego wpływu na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono, że u chorych z zespołem metabolicznym ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu jest 3-krotnie większe, zaś ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — 3,5–5,5-krotnie większe niż w populacji ogólnej [4–6]. W uruchomieniu kaskady niekorzystnych przemian metabolicznych prowadzących w konsekwencji do wystąpienia poszczególnych elementów zespołu metabolicznego główną rolę przypisuje się endokrynej funkcji adipocytów trzewnej tkanki tłuszczowej, która polega na uwalnianiu wielu biologicznie aktywnych substancji zwanych adipokinami. Jedną z nich jest leptyna będąca 16 kDa białkiem zbudowanym z 167 aminokwasów i kodowanym u ludzi przez gen OB zlokalizowany na chromosomie 7q31.3 [7]. Obok znanej roli wspomnianej adipokiny w regulacji masy ciała, termogenezy oraz licznych procesach metabolicznych lipidów i węglowodanów, wiadomo również, że leptyna wywiera wpływ na angiogenezę oraz że może przyczyniać się do podwyższenia wartości ciśnienia tętniczego [8–11]. Mimo że w badaniach eksperymentalnych wykazano, że uwarunkowany genetycznie brak leptyny lub obecność dysfunkcji jej receptora powodują rozwój otyłości, u ludzi stwierdzono tylko nieliczne przypadki otyłości z potwierdzoną genetycznie hipoleptynią [7, 12]. U zdecydowanej większości otyłych chorych wykazano bowiem istotnie podwyższone stężenia leptyny w surowicy, przyj-

mując, że otyłość jest stanem oporności na tę adipokinę [13]. Aktualnie przedmiotem badań jest rola leptyny w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Dowiedziono, że hiperleptynemia wykazuje działanie promiażdżycowe w następstwie upośledzenia funkcji śródbłonna naczyń i przebiegu hemostazy, a także poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego, zwiększenie adhezji płytek krwi oraz stymulację migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń [11, 14, 15]. Stwierdzono również, że omawiana adipokina, wpływając na układ melanokortynowy oraz wiele endogennych peptydów, może zwiększać aktywność układu współczulnego, a także regulować wolemię poprzez stymulację diurezy oraz natriurezy i na tej drodze wpływać na wartości ciśnienia tętniczego [16–18]. W niektórych badaniach klinicznych obserwowano istotnie zwiększone stężenie leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz korelację między tym stężeniem a wartościami ciśnienia tętniczego oraz częstością pracy serca [19, 20].

Celami pracy były:

1. Ocena stężenia leptyny u chorych z zespołem metabolicznym oraz z nadciśnieniem tętniczym samoistnym;
2. Ocena zależności pomiędzy stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego i aktywnością układu współczulnego.

Materiał i metody

Do badania włączono 68 pacjentów, których podzielono na 3 grupy. Do pierwszej włączono 31 pacjentów (13 kobiet i 18 mężczyzn, średnia wieku 50,5 roku) spełniających kryteria zespołu metabolicznego z wyłączeniem cukrzycy. Podczas rekrutacji chorych posługiwano się definicją IDF z 2005 roku, zakładającą jako niezbędną obecność otyłości brzusznej (obwód tali ≥ 94 cm dla mężczyzn i ≥ 80 cm dla kobiet) oraz współistnienie co najmniej 2 z 4 poniższych kryteriów:

1. triglicerydy ≥ 150 mg/dl lub leczenie dyslipidemii;
2. cholesterol frakcji HDL < 40 mg/dl (mężczyźni), < 50 mg/dl (kobiety) lub leczenie dyslipidemii;
3. ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego;
4. glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2 [21].

Drugą grupę stanowiło 22 chorych (10 kobiet i 12 mężczyzn, średni wiek 45,2 roku) z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym samoistnym i prawidłową masą ciała.

Trzecią grupę stanowiło 15 zdrowych pacjentów, porównywalnych pod względem wieku z badanymi grupami (11 kobiet i 4 mężczyzn, średni wiek 48,1 roku).

Kryteria wyłączenia stanowiły: wtórna postać nadciśnienia tętniczego lub otyłości, wiek ≥ 70 lat, choroba nowotworowa, choroby układowe, cukrzyca, zaburzenia endokrynologiczne mogące mieć wpływ na przebieg badania, zaburzenia elektrolitowe, ostre lub przewlekłe choroby nerek (istotny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi i/lub kliniczne objawy uszkodzenia nerek), niewydolność serca skurczowa i/lub rozkurczowa, choroby wątroby (istotny wzrost stężenia aminotransferaz w surowicy krwi i/lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby), choroby psychiczne, nadmierne spożycie alkoholu (spożycie: > 20 gramów czystego alkoholu dziennie — dwóch standardowych drinków [mężczyźni], > 10 gramów czystego alkoholu dziennie — jednego standardowego drinka [kobiety]), ostry lub przewlekły proces zapalny bez względu na lokalizację.

We wszystkich grupach przeprowadzono pełne badanie podmiotowe, przedmiotowe, w tym pomiary antropometryczne: wzrost, masę ciała, obwód talii, obliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz wyznaczono średnią częstość pracy serca na podstawie 3 pomiarów z 3 kolejnych dni. Pomiary ciśnienia tętniczego przeprowadzono również trzykrotnie zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku [22].

Chory włączeni do badania dotychczas nie stosowali długotrwałej terapii hipotensyjnej oraz nie byli leczeni przewlekłe statynami lub wspomniane leki zostały odstawione — w przypadku leków hipotensyjnych na co najmniej 5 dni, dla statyn — na co najmniej 7 dni.

We wszystkich grupach oznaczono stężenie leptyny (ng/ml) w osoczu na czczo metodą radioimmunometryczną, za pomocą zestawu firmy DRG. Do obliczeń wykorzystano pakiety: *STATISTICA 7.0* i *SPSS 12.0*. Wszystkie wykazane różnice przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki

Charakterystykę porównawczą oznaczonych parametrów antropometrycznych i biochemicznych badanych grup przedstawiono w tabelach I i II.

Średnie (\pm SD) stężenie leptyny na czczo w trzech grupach wyniosło odpowiednio: u chorych z zespołem metabolicznym — $22,86 \pm 10,52$ ng/ml, u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym — $16,44 \pm 11,02$ ng/ml, w grupie kontrolnej — $11,18 \pm 5,87$ ng/ml (ryc. 1). Stwierdzono istotne różnice pomiędzy tymi grupami (ANOVA $F_{(2,65)} = 12,05$, $p = 0,002$). Różnice te dotyczyły grupy z zespołem metabolicznym *v.* grupy z nadciśnieniem tętniczym i grupy kontrolnej ([test Tukeya dla nierównych liczebności, $p < 0,05$], jak i grupy z nadciśnieniem tętniczym *v.* grupy kontrolnej [test Tukeya dla nierównych liczebności, $p < 0,05$], ryc. 1). Średnie (\pm SD) SBP u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $164,7 \pm 2,0$ mm Hg ($n = 31$), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym — $158,1 \pm 2,4$ mm Hg ($n = 22$), w grupie kontrolnej — $130,6 \pm 2,8$ mm Hg ($n = 15$). Stwierdzono, że średnie wartości SBP istotnie różniły się między grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 49,82$, $p = 0,0001$). Różnice te dotyczyły grupy

Tabela I. Wiek, parametry antropometryczne, wartości ciśnień tętniczych oraz częstości pracy serca u wszystkich badanych (test ANOVA + test *post-hoc* Tukeya dla nierównych liczebności)

Table I. Age, anthropometric parameters, blood pressure and heart rate values in examined groups (ANOVA + Tukey post-hoc test for unequal count)

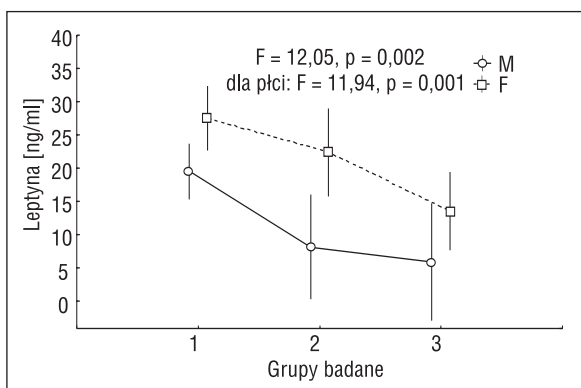
	Zespół metaboliczny	Nadciśnienie tętnicze samoistne	Kontrola	$F_{2,65}$	p
n	31	22	15	–	–
Wiek (lata)	$50,5 \pm 9,4^*$	$45,2 \pm 14,5$	$48,1 \pm 10,5$	1,25	0,3
BMI [kg/m^2]	$34,9 \pm 7,0$	$23,6 \pm 2,0$	$22,3 \pm 2,7$	46,04	0,0001¹
Obwód talii [cm]	$110,1 \pm 15,1$	$80,9 \pm 8,3$	$77,3 \pm 6,8$	57,98	0,0001¹
SBP [mm Hg]	$164,7 \pm 2,0$	$158,1 \pm 2,4$	$130,6 \pm 2,8$	49,82	0,0001²
DBP [mm Hg]	$91,3 \pm 7,8$	$89,3 \pm 6,7$	$76,1 \pm 5,6$	25,17	0,0001²
HR [ud/min]	$78,7 \pm 10,3$	$80,9 \pm 11,0$	$71,2 \pm 5,6$	4,57	0,01²

*W tabeli podano wartości średnie oraz odchylenia standardowe (SD, *standard deviation*); ¹zespół metaboliczny *v.* nadciśnienie tętnicze oraz zespół metaboliczny *v.* kontrola; ²zespół metaboliczny *v.* kontrola oraz nadciśnienie tętnicze *v.* kontrola; n — liczebność grupy, BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; DBP (*diastolic blood pressure*) — średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego, SBP (*systolic blood pressure*) — średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego; HR (*heart rate*) — średnia częstość pracy serca

Tabela II. Stężenie leptyny oraz parametry biochemiczne u wszystkich badanych grup (test ANOVA + test *post-hoc* Tuckeya dla nierównych liczebności)**Table II.** Plasma leptin concentrations and biochemical parameters in examined groups (ANOVA + Tuckey post-hoc test for unequal count)

	Zespół metaboliczny	Nadciśnienie tętnicze samoistne	Kontrola	F _{2,65}	p
Leptyna [ng/ml]	22,86 ± 10,52 ¹	16,44 ± 11,02	11,18 ± 5,87	12,05	0,002³
TChol [mmol/l]	5,54 ± 1,07	5,04 ± 0,83	4,80 ± 1,02	3,39	0,04¹
HDLChol [mmol/l]	1,21 ± 0,28	1,44 ± 0,26	1,40 ± 0,34	4,47	0,01²
LDLChol [mmol/l]	3,36 ± 0,79	3,10 ± 0,79	2,92 ± 0,88	1,52	p > 0,05
TG [mmol/l]	2,30 ± 1,62	0,99 ± 0,33	1,04 ± 0,63	10,40	0,0001²
Glukoza [mmol/l]	5,54 ± 0,62	4,85 ± 0,39	4,78 ± 0,42	16,30	0,001²
Kreatynina [μmol/l]	79,42 ± 15,92	75,14 ± 17,31	65,13 ± 15,95	3,84	0,02¹

¹W tabeli podano wartości średnie z SD; ²zespół metaboliczny v. kontrola; ³zespół metaboliczny v. kontrola oraz zespół metaboliczny vs nadciśnienie tętnicze samoistne; zespół metaboliczny v. nadciśnienie tętnicze samoistne, nadciśnienie tętnicze samoistne v. kontrola; TChol (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; HDLChol (*high-density lipoproteins cholesterol*) — cholesterol frakcji HDL; LDLChol (*low-density lipoproteins cholesterol*) — cholesterol frakcji LDL; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; Glukoza — glukoza na czczo



Rycina 1. Stężenie leptyny na czczo w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci. Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CI; grupy badane: 1 — zespół metaboliczny; 2 — nadciśnienie tętnicze samoistne; 3 — kontrola; M — mężczyźni; F — kobiety

Figure 1. Gender-adjusted fasting plasma leptin concentrations in examined groups. Values are expressed as means and 95% CI; examined groups: 1 — metabolic syndrome; 2 — essential hypertension; 3 — control; M — male; F — female

chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckeya dla nierównych liczebności p < 0,05) oraz grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym v. kontrola (test Tuckeya dla nierównych liczebności p < 0,05). Średnie (± SD) DBP u osób z zespołem metabolicznym wyniosło 91,3 ± 7,8 mm Hg (n = 31), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym — 89,3 ± 6,7 mm Hg (n = 22), w grupie kontrolnej — 76,1 ± 5,6 mm Hg (n = 15). Stwierdzono, że średnie wartości DBP istotnie różniły się między grupami (ANOVA: F_{2,65} = 25,17, p = 0,0001). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym v. kontrola (test Tuckeya dla nierównych liczebności p < 0,05) oraz grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym v. kon-

trola (test Tuckeya dla nierównych liczebności p < 0,05). Średni (± SD) HR u osób z zespołem metabolicznym wyniósł 78,7 ± 10,3 uderzeń/min (n = 31), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym — 80,9 ± 11,0 uderzeń/min (n = 22), w grupie kontrolnej — 71,2 ± 5,6 uderzeń/min (n = 15). Stwierdzono, że średnie wartości HR istotnie różniły się między grupami badanymi (ANOVA: F_{2,65} = 4,57, p = 0,01). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckeya dla nierównych liczebności p < 0,05) oraz grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym vs. kontrola (test Tuckeya dla nierównych liczebności p < 0,05).

Zarówno w grupie chorych z zespołem metabolicznym, jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym stwierdzono istotne zależności między stężeniem leptyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego (r = 0,501, p = 0,004 dla grupy 1 i r = 0,752, p = 0,005 dla grupy 2) oraz średnią częstością pracy serca (r = 0,886, p = 0,0001 dla grupy 1 i r = 0,952, p = 0,0001 dla grupy 2). W grupie kontrolnej nie wykazano istotnych statystycznie zależności między stężeniem leptyny i analizowanymi parametrami. Analiza wpływu płci na stężenie leptyny wykazała, że populacja kobiet we wszystkich grupach badanych charakteryzowała się istotnie wyższymi stężeniami tej adipokiny w porównaniu z mężczyznami (ANOVA F_{2,65} = 11,94, p = 0,001).

Dyskusja

U chorych z otyłością brzuszna stwierdza się istotnie wyższe stężenia leptyny w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała, co może wynikać z

leptynooporności, czyli stanu upośledzonej wrażliwości receptorów leptyny w tkankach leptynowrażliwych [23]. W pracach prospektywnych pojawiają się sugestie o prognostycznej roli leptyny w stratyfikacji ryzyka przyszłego rozwoju zespołu metabolicznego u osób aktualnie niespełniających jego kryteriów [24]. Bryl i wsp. stwierdzili, że u młodych otyłych z nadciśnieniem tętniczym hiperleptynemia jest dobrym predyktorem rozwoju zespołu metabolicznego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego w okresie dorosłym [25].

Analiza uzyskanych w niniejszej pracy wyników wykazała istotnie wyższe stężenia leptyny w grupie chorych z rozpoznaniem zespołem metabolicznym w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, bez otyłości, oraz z grupą kontrolną. Aktualne piśmiennictwo dotyczące chorych z pełnoobjawowym zespołem metabolicznym oraz uwzględniające jednolicie jego kryteria jest nieliczne, gdyż większość doniesień dotyczy pacjentów spełniających jedynie poszczególne elementy zespołu, jak na przykład otyłość [26, 27]. Jednak dla omawianej grupy chorych podobne rezultaty do prezentowanych w niniejszej pracy uzyskali Gural i wsp. oraz da Paz-Filho i wsp. [28, 29]. Z kolei, w przeciwieństwie do cytowanych prac, wnioskiem z badań Gnacińskiej i wsp. było stwierdzenie braku różnic w stężeniu leptyny pomiędzy chorymi z zespołem metabolicznym a pacjentami niespełniającymi kryteriów tego zespołu [30].

O istnieniu związku między leptyną a wartościami ciśnienia tętniczego i aktywnością układu współczulnego świadczą doniesienia, w których udokumentowano istotnie wyższą częstość pracy serca wśród osób z wyższymi wartościami stężenia leptyny w osoczu, a także wykazano dodatnią korelację stężenia leptyny z wartościami ciśnienia tętniczego [23, 28, 31, 32]. Masuo i wsp. stwierdzili u pacjentów z podwyższoną aktywnością układu współczulnego (mierzoną za pomocą stężenia noradrenaliny w osoczu) wyższe stężenia leptyny i wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami o prawidłowej aktywności tego układu [19]. W niniejszej pracy posłużono się pomiarem średniej częstości pracy serca, która jest uznanym pośrednim klinicznym wyznacznikiem aktywności układu współczulnego [33]. Wykazano silną korelację między tym czynnikiem a stężeniem leptyny. Istotna statystycznie okazała się również zależność pomiędzy badaną adipokiną a średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego. Na tej podstawie stwierdzono, że istotnie wyższe stężenia leptyny u chorych z zespołem metabolicznym mogą prowadzić do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego w następstwie zwiększenia aktyw-

ności układu współczulnego. Wyniki te nawiązują tym samym do rezultatów uzyskanych przez innych autorów [19, 20, 28, 34].

Znacznie większe rozbieżności dotyczące zależności między stężeniem leptyny w krwi a wartościami ciśnienia tętniczego dotyczą populacji szczupłych hipertoniców w porównaniu z omówioną wcześniej populacją chorych z zespołem metabolicznym. W niektórych doniesieniach naukowych wykazano znamienne wyższe stężenie leptyny w krwi chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym w porównaniu z osobami zdrowych [19, 35, 36]. Natomiast w innych publikacjach nie potwierdzono istnienia takiej zależności [31, 37, 38]. Analizując relacje zachodzące pomiędzy hiperleptynemią a ciśnieniem tętniczym stwierdzano w niektórych pracach występowanie istotnych, dodatnich zależności między stężeniem leptyny w surowicy krwi a wartościami średniego, skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego [31, 37, 39–41]. W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, podobnie jak u chorych z zespołem metabolicznym, zaobserwowano zależność stężenia leptyny od płci. U kobiet stwierdzono bowiem istotnie wyższe stężenia omawianej adipokiny w porównaniu z mężczyznami, co może być efektem odmiennej dystrybucji tkanki tłuszczowej u obu płci oraz różnic w ilości i jakości hormonów płciowych [35, 36, 41, 42].

W niniejszej pracy stwierdzono istotnie wyższe stężenia leptyny w surowicy krwi chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z prawidłową masą ciała w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Stężenie to było również znamienne niższe od stężenia tej adipokiny oznaczonej u chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu zespołu metabolicznego. We wszystkich grupach badanych, w tym u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, populacja kobiet charakteryzowała się istotnie wyższym stężeniem leptyny w porównaniu z mężczyznami, co pozostaje w zgodzie z wcześniej wspomnianymi wynikami innych badaczy [35, 36, 41, 42]. W niniejszym badaniu zaobserwowano również, że chorzy z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 45 lat prezentowali znacząco niższe stężenia omawianej adipokiny w porównaniu z młodszymi osobami.

Rola leptyny w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego nie została jeszcze w pełni poznana. Uważa się, że mechanizmy oddziaływania leptyny na wartości ciśnienia tętniczego są wielokierunkowe i złożone. Doświadczenia przeprowadzone na szczurach i królikach z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazały, że dożylna infuzja egzogennej leptyny oraz bezpośrednie jej podanie do komór

ośrodkowego układu nerwowego prowadzą do wzrostu ciśnienia tętniczego [16, 43–45], jednak wykazane działanie hipertensynogenne pojawia się z opóźnieniem. Dożylna infuzja egzogennej leptyny do stężenia obserwowanego u osób otyłych skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego po dwóch dniach. Zaprzeszanie wlewu prowadzi do powrotu wartości ciśnienia tętniczego do poziomów wyjściowych [16]. Podanie leptyny bezpośrednio do układu komorowego prowadzi do znacznie szybszego wzrostu ciśnienia tętniczego [43, 44].

Rozważając mechanizmy hipertensyjnego działania leptyny w omawianej populacji chorych, wymienia się, obok wspomnianego we wstępie wpływu diuretycznego, natriuretycznego [16, 17, 46] oraz stymulującego aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron [28, 30], pobudzający wpływ ośrodkowy i obwodowy omawianej adipokiny na czynność współczulnego układu nerwowego [47–49]. Zauważono, że zarówno dożylny wlew leptyny, jak i jej bezpośrednie podanie do komórek ośrodkowego układu nerwowego powoduje zwiększenie aktywności włókien współczulnych zaopatrujących brunatną tkankę tłuszczową oraz nasila aktywność nerkowych, nadnerczowych i lędźwiowych włókien tego układu [44, 45, 47]. Jednoczesna blokada receptorów α - i β -adrenergicznych, przeprowadzona podczas dożylnego podania leptyny, skutkuje brakiem wzrostu ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca [50]. W badaniu eksperymentalnym Matsumura i wsp. zauważyli, że bezpośrednie podanie leptyny do układu komorowego wiąże się ze znamienym wzrostem stężenia amin katecholowych w osoczu [48]. Zakłada się, że stymulujące działanie leptyny na układ współczulny wiąże się z wpływem tej adipokiny na receptory znajdujące się w neuronach jądra łukowatego podwzgórza, które jest miejscem produkcji neuropeptydu Y (NPY) oraz proopiomelanokortyny [49, 51–54]. Przypuszcza się, że następstwem przewlekłej stymulacji układu współczulnego, obserwowanej w hiperleptynemii, jest przebudowa ścian naczyń krwionośnych, która stanowi jeden z istotniejszych procesów uczestniczących w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań. Badając chorych z nadciśnieniem tętniczym, zarówno w przebiegu zespołu metabolicznego, jak i z prawidłową masą ciała, Dutkiewicz-Raczkowska i wsp. wykazali w obu grupach badanych dodatnią korelację między stężeniem leptyny a stężeniem noradrenaliny w surowicy, stanowiącej miernik aktywności współczulnej oraz związek wspomnianych zależności z wartościami ciśnienia tętniczego [41]. Narkiewicz i wsp., badając chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, do-

wiedli istotnej zależności pomiędzy średnią częstością akcji serca a stężeniem leptyny we krwi [20]. Związek ten pozostał niezależny od wieku, BMI, stężenia insuliny, palenia tytoniu i aktywności fizycznej. Podobne wnioski wysunęli Gural i wsp., którzy wykazali wspomnianą wyżej korelację zarówno u szczupłych chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, jak i w grupie z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu zespołu metabolicznego [28].

W przeprowadzonej analizie omawianej grupy szczupłych osób z nadciśnieniem tętniczym uzyskano znamienne dodatnie korelacje między stężeniem leptyny w surowicy krwi a średnimi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego oraz średnimi wartościami częstości pracy serca. Powyższe wyniki pozostają w zgodzie z rezultatami uzyskanymi przez Narkiewicza i wsp. [20] oraz Gurala i wsp. [28].

Reasumując, otrzymane rezultaty stanowią podstawę do przypuszczenia, że wyższe stężenia leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym mogą się wiązać z zwiększoną aktywnością współczulną i na tej drodze sprzyjać rozwojowi nadciśnienia tętniczego w sposób niezależny od masy ciała.

Wnioski

1. U chorych z zespołem metabolicznym stwierdza się znacząco wyższe stężenia leptyny w porównaniu z osobami bez tego zespołu. Uzyskane korelacje między stężeniem badanej adipokiny a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego we wspomnianej grupie chorych sugerują związek między zaburzeniami w jej stężeniach a rozwojem nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

2. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, cechują się wyższymi stężeniami leptyny w porównaniu z osobami zdrowymi. Uzyskane w tej grupie chorych korelacje między stężeniami leptyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego oraz średnią częstością pracy serca pozwalają przypuszczać, że leptyna pełni istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego samoistnego w tej populacji w mechanizmie hiperstymulacji układu współczulnego.

Streszczenie

Wstęp Wydzielana przez adipocyty leptyna jest białkiem biorącym udział w regulacji masy ciała, termogenezy oraz licznych procesach metabolicznych, a także wywierającym wpływ na wartości ciś-

nienia tętniczego. Celem pracy była ocena zależności między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego oraz aktywnością układu współczulnego.

Materiał i metody Do badania zakwalifikowano 68 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: grupa 1 — z zespołem metabolicznym ($n = 31$), grupa 2 — z nadciśnieniem tętniczym samoistnym ($n = 22$), grupa 3 — kontrolna ($n = 15$). U badanych oznaczono stężenie leptyny na czczo metodą radioimmunoenzymatyczną (RIA) oraz dokonano pomiarów: ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP) oraz częstości pracy serca (HR) jako miary aktywności układu współczulnego. Ponadto wykonano podstawową ocenę parametrów antropometrycznych oraz gospodarki lipidowej i węglowodanowej w celu definicji grup.

Wyniki Średnie stężenie leptyny na czczo w trzech grupach wyniosło odpowiednio: 1 — $22,86 \pm 10,52$ ng/ml, 2 — $16,44 \pm 11,02$ ng/ml, 3 — $11,18 \pm 5,87$ ng/ml. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy tymi grupami: 1 *v.* 2 i 3 oraz 2 *v.* 3. Kobiety z wszystkich grup badanych charakteryzowały się istotnie wyższymi stężeniami leptyny w porównaniu z mężczyznami. Średnie SBP i DBP u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $164,7 \pm 2,0$ mm Hg i $91,3 \pm 7,8$ mm Hg, u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym — $158,1 \pm 2,4$ mm Hg i $89,3 \pm 6,7$ mm Hg, w grupie kontrolnej — $130,6 \pm 2,8$ mm Hg i $76,1 \pm 5,6$ mm Hg. Stwierdzono istotne różnice między grupami — dotyczyły grupy 1 *v.* 3 oraz 2 *v.* 3. Średnia HR w trzech grupach wyniosła odpowiednio: 1 — $78,7 \pm 10,3$ uderzeń/min, 2 — $80,9 \pm 11,0$ uderzeń/min ($n = 22$), 3 — $71,2 \pm 5,6$ uderzeń/min. Stwierdzono znaczące różnice między grupami: 1 *v.* 3 oraz 2 *v.* 3. Zarówno w grupie chorych z zespołem metabolicznym, jak i u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono istotne zależności między stężeniem leptyny a średnimi wartościami SBP i HR.

Wnioski:

1. Chorzy z zespołem metabolicznym charakteryzują się najwyższymi stężeniami leptyny w surowicy krwi.
2. Zarówno w populacji szczupłych osób z nadciśnieniem, jak i chorych z zespołem metabolicznym wykazane korelacje między stężeniami leptyny a SBP i HR mogą świadczyć o istotnej roli tego białka w rozwoju nadciśnienia tętniczego samoistnego w mechanizmie zwiększonej aktywności układu współczulnego.

słowa kluczowe: leptyna, układ współczulny, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze samoistne
Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 2, strony 93–100.

Piśmiennictwo

1. WHO 2006 Fact sheet no 31. Obesity and overweight [online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheets/fs311/en/index.html>]. Obesity in Europe. The case for action. International Obesity Task Force European Association for the Study of Obesity. London 2002.
2. Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E. i wsp. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S1–S4.
3. Must A., Spadano J., Coakley E.H. i wsp. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.
4. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
5. Vanuzzo D., Pilotto L., Mirolo R. i wsp. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *G. Ital. Cardiol. (Rome)* 2008; 9 (4 supl. 1): 6S–17S.
6. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. i wsp. The metabolic syndrome total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
7. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. i wsp. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
8. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62: 413–437.
9. Szadkowska A. Adipokiny. W: Urban M. (red.) *Miażdżyca u dzieci i młodzieży*. Cornetis sp. Z o.o. Wrocław 2007: 269–285.
10. Ahima R.S., Osei S.Y. Leptin signaling. *Physiol. Behav.* 2004; 81: 223–241.
11. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
12. Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P. i wsp. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–908.
13. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. i wsp. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 292–295.
14. Oda A., Taniguchi T., Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J. Med. Sci.* 2001; 47: 141–150.
15. Sweeney G. Cardiovascular effects of leptin. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7: 22–29.
16. Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.
17. Jackson E.K., Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: F333–F338.
18. Dubiński A., Zdrojewicz Z. rola leptyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2006; 60: 447–452.
19. Masuo K., Mikami H., Itoh M. i wsp. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens. Res.* 2000; 23: 303–310.
20. Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L. i wsp. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 245–249.
21. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF epidemiology task force consensus group: the metabolic syndrome — a new world-wide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
22. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. (zespół ekspertów). *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym*

- 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
23. Sader S., Nian M., Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 644–646.
 24. Galletti F., Barbato A., Versiero M. i wsp. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1671–1677.
 25. Bryl W., Hoffmann K. Leptin and insulin concentration in young hypertensives with simple obesity. *Przegląd Kardiodiabetologiczny* 2011; 6: 268–272.
 26. Mrozikiewicz-Rakowska B., Pupek-Musialik D. Czy leptyna i noradrenalina uczestniczą w kształtowaniu nadciśnienia tętniczego u otyłych osób? *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 89–96.
 27. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masazaki H. i wsp. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1243–1252.
 28. Gural J., Widecka J., Widecka K. i wsp. Wpływ leptyny na wybrane wskaźniki kliniczne i biochemiczne u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 251–258.
 29. Da Paz-Filho G.J., Volaco A., Suplicy H.L. i wsp. Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009; 53: 1088–1095.
 30. Gnacińska M., Małgorzewicz S., Lysiak-Szydłowska W. i wsp. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome. *Endokrynol Pol.* 2010; 61: 36–41.
 31. Adamczak M., Kokot F., Wiecek A.W. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 503–509.
 32. Al-Hazimi A.M., Syiamic A.Y. Relationship between plasma angiotensin II, leptin and arterial blood pressure. *Saudi Med. J.* 2004; 25: 1193–1198.
 33. Kaplan N.M. *Nadciśnienie tętnicze*. Witkowska M. (red.). Wyd. I. Urban & Partner. Wrocław 1999: 49–52.
 34. Schutte R., Huisman H.W., Schutte A.E., Malan N.T. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 535–541.
 35. Suter P.M., Locher R., Häslér E. i wsp. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1305–1311.
 36. Canatan H., Bakan I., Akbulut M. i wsp. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr. Res.* 2004; 30: 95–105.
 37. Kokot F., Adamczak M., Wiecek A. i wsp. Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? *Kidney Blood Press Res.* 1999; 22: 154–160.
 38. Stejskal D., Růzicka V., Horalík D. i wsp. Leptinemia in individuals with hypertension. *Vnitr. Lek.* 1999; 45: 206–209.
 39. Takekoshi K., Motooka M., Isobe K. i wsp. Leptin directly stimulates catecholamine secretion and synthesis in cultured porcine adrenal medullary chromaffin cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 261: 426–431.
 40. Hirose H., Saito I., Kawai T. i wsp. Relationships between baseline serum leptin levels and 2-year changes in body mass index, blood pressure and metabolic parameters in Japanese male adolescents and middle-aged men. *Clin. Sci. (Lond).* 2001; 100: 145–150.
 41. Dutkiewicz-Raczkowska M., Wocial B., Ignatowska-Świńska H. i wsp. Czy istnieje współzależność między stężeniem leptyny, układem współczulnym i masą lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w zależności od płci i wskaźnika masy ciała? *Art. Hypertens.* 2002; 6: 91–97.
 42. Jolda-Mydlowska B., Przewłocka-Kosmala M., Zyśko D. i wsp. The leptin concentration in patients with primary arterial hypertension. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 115: 18–22.
 43. Casto R.M., VanNess J.M., Overton J.M. Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci. Lett.* 1998; 246: 29–32.
 44. 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.
 45. Matsumura K., Abe I., Tsuchihashi T. i wsp. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278: R1314–1320.
 46. Jackson E.K., Herzer W.A. A comparison of the natriuretic/diuretic effects of rat vs. human leptin in the rat. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: F761–765.
 47. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A. i wsp. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
 48. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. i wsp. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41: 1072–1079.
 49. Haynes W.G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2: 311–318.
 50. Shek E.W., Kim P.K., Hall J.E. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension. *Fed. Proc.* 1999; 13: A780.
 51. Matsumura K., Tsuchihashi T., Abe I. Central cardiovascular action of neuropeptide Y in conscious rabbits. *Hypertension* 2000; 36: 1040–1044.
 52. Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A. i wsp. Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin. *J. Neurosci.* 2003; 23: 5998–6004.
 53. Schwartz M.W., Seeley R.J., Campfield L.A. i wsp. Identification of target of leptin action in rat hypothalamus. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1101–1106.
 54. Wang Q., Bing C., Al-Barazanji K. i wsp. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 1997; 46: 335–341.