

Zależność między leptyną a otyłością i czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn z ostrym zawałem serca

Katarzyna Piestrzeniewicz¹, Katarzyna Łuczak¹, Jan Komorowski²,
Marek Maciejewski¹ i Jan Henryk Goch¹

¹Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 252–259

Streszczenie

Wstęp: *Leptyna jest hormonopodobnym białkiem wydzielanym przez tkankę tłuszczową, które ściśle wiąże się z otyłością. Rola leptyny jako niezależnego czynnika ryzyka choroby wieńcowej jest kontrowersyjna. Celem pracy była ocena zależności między leptyną a otyłością i czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn z ostrym zawałem serca.*

Metody: *Przebadano dwie grupy osób, 40 otyłych i 40 szczupłych, z pierwszym ostrym zawałem serca. Wszystkim pacjentom zmierzono obwody talii i bioder oraz wskaźniki talia–biodra, a także stężenie białka C-reaktywnego, kwasu moczowego, glukozy na czczo, leptyny oraz oceniono profil lipidowy.*

Wyniki: *Średnie stężenie leptyny było istotnie wyższe w grupie pacjentów otyłych niż w grupie chorych szczupłych ($46,7 \pm 18,7$ ng/ml vs. $15,6 \pm 11,9$ ng/ml; $p < 0,01$). Stężenie leptyny wykazywało dodatni związek ze wskaźnikami antropometrycznymi, stężeniem glukozy na czczo, triglicerydów, białka C-reaktywnego i kwasu moczowego, natomiast ujemny związek ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL.*

Wnioski: *U pacjentów z ostrym zawałem serca otyłość wiąże się z podwyższonym stężeniem leptyny. Na stężenie leptyny w osoczu wpływa zarówno podskórna, jak i trzewna tkanka tłuszczowa. Leptynemia ściśle wiąże się z wieloma zaburzeniami biochemicznymi, co sugeruje, że leptyna może uczestniczyć w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 468–476)*

Słowa kluczowe: otyłość, leptyna, zawał serca

Adres do korespondencji:

Dr med. Katarzyna Piestrzeniewicz

Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii UM

ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź

e-mail: kpiestrzeniewicz@gazeta.pl

Praca finansowana z grantu Uniwersytetu Medycznego nr 502-11-205.

Wstęp

Otyłość wiąże się z całą grupą czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia oraz cukrzyca, a także z czynnikami wpływającymi na rozwój zmian miażdżycowych, mianowicie z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [1–6]. Leptyna jest białkiem produkowanym przez tkankę tłuszczową i ściśle wiąże się z otyłością [7–11]. Ilość leptyny syntetyzowanej i wydzielanej jest wprost proporcjonalna do magazynowanego w ciele tłuszczu [9, 12, 13].

Wyniki ostatnich badań nad regulacją masy ciała wskazują na podwójną rolę, jaką odgrywa leptyna w fizjologii człowieka. W warunkach równowagi energetycznej leptyna jest wskaźnikiem ilości triglicerydów zmagazynowanych w tkance tłuszczowej. W przeciwieństwie do tego, w stanie głodu lub przejedzenia, przyjmuje funkcję czujnika równowagi energetycznej. W takiej nagłej i przemijającej regulacji leptyna stanowi dośrodkową składową pętli sprzężenia zwrotnego, odpowiedzialną za zachowanie ilości tłuszczu w ciele na ustalonym poziomie [14, 15].

Ponieważ w ogromnej większości przypadków otyłości towarzyszy hiperleptynemia, wydaje się, że osoby otyłe stają się niewrażliwe na działanie endogennej leptyny [16]. Zjawisko to można tłumaczyć upośledzonym dostępem leptyny do mózgu, zaburzeniami w funkcji receptora dla leptyny lub w układzie przekaźników. Istnieją sprzeczne dane uznające leptynę za niezależny czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej oraz incydentów sercowo-naczyniowych [7, 17, 19]. Podwyższone stężenie leptyny w surowicy zaobserwowano u pacjentów z dławicą piersiową i z zawałem serca [20, 21]. Mechanizmy odpowiedzialne za jej wpływ na zaburzenie funkcji układu sercowo-naczyniowego są bardzo złożone. Leptyna zwiększa napięcie układu współczulnego, co wywołuje reakcję wazospastyczną i wzrost ciśnienia tętniczego. Jednocześnie, działanie to jest równoważone przez bezpośrednie i pośrednie wazorelaksacyjne oddziaływanie leptyny [22, 23]. Dane pochodzące z badań eksperymentalnych wskazują, że u osób otyłych może ujawnić się wybiórcza oporność na działanie leptyny wywołujące uczucie sytości i powodujące spadek masy ciała, przy zachowaniu jej aktywności polegającej na pobudzaniu układu współczulnego. Nadmierne napięcie układu współczulnego w warunkach hiperleptynemii towarzyszącej otyłości może być jednym z istotnych, szkodliwych czynników patofizjologicznych [24]. Ponadto, w komórkach śródbłonna naczyń hiperlep-

tynemia jest odpowiedzialna za uruchomienie wewnątrzkomórkowych przekaźników, co w rezultacie prowadzi do stresu oksydacyjnego i może indukować powstawanie zmian miażdżycowych [25]. Istnieją sprzeczne dane na temat szeroko badanej zależności między wysokim stężeniem leptyny a zaburzeniami metabolicznymi.

Celem badania było określenie, czy istnieje zależność między stężeniem leptyny we krwi a parametrami antropometrycznymi oraz czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, u mężczyzn z ostrym zawałem serca leczonych metodą pierwotnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*).

Metody

Pacjenci (badana populacja)

Spśród chorych z pierwszym ostrym zawałem serca, skutecznie leczonych za pomocą PCI [przebieg przez tętnice wieńcowe (TIMI, *the thrombolysis in myocardial infarction*) w stopniu 3, rezydualna stenozą < 30%], do grupy badanej zakwalifikowano 40 otyłych mężczyzn w wieku 65 lat lub młodszych, którzy określili czas trwania otyłości na co najmniej 5 lat, a do grupy kontrolnej 40 szczupłych mężczyzn, podobnych do grupy badanej pod względem wieku oraz lokalizacji zawału serca. Do badań nie włączono chorych na cukrzycę, leczonych przewlekle insuliną. Dodatkowe kryteria wykluczenia wynikały z wymagań badania echokardiograficznego i obejmowały: migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy lub bloki odnog pęczka Hisa, czasową bądź stałą stymulację serca oraz istotną, zastawkową wadą serca.

Badania antropometryczne, definicje kliniczne oraz leczenie

Ostry zawał serca rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych, zmian w obrazie elektrokardiograficznym oraz podwyższonego stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego. Wszyscy pacjenci otrzymali kwas acetylosalicylowy, a ci, u których wykonano angioplastykę wieńcową, dodatkowe leki przeciwplatekcyjne. Podczas zabiegu stosowano dożylny wlew z heparyny. Inhibitor glikoproteiny IIa/IIIb podano w podobnym odsetku chorych w obu grupach. W kolejnych dobach leczenie farmakologiczne w obu grupach pacjentów nie różniło się istotnie i obejmowało: kwasu acetylosalicylowy, kłopidogrel, statynę, beta-bloker, inhibitor angiotensyny II, nitrat oraz diuretyk.

Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obliczony jako stosunek masy ciała do kwadratu

wzrostu [kg/m^2], powyżej 30 kg/m^2 był markerem otyłości, podczas gdy pacjentów z BMI poniżej 25 kg/m^2 uznano za szczupłych. Masę ciała oraz wzrost mierzono na czczo, w 3. lub 4. dobie po zakwalifikowaniu do badania. Obwód talii (WC, *waist circumference*), jako wskaźnik podskórnej oraz trzewnej tkanki tłuszczowej, mierzono w najszerszym miejscu, między wyrostkiem mieczykowatym mostka a grzebieniem kości biodrowej. Obwód bioder (HC, *hip circumference*), jako wskaźnik podskórnej tkanki tłuszczowej, mierzono w najszerszym miejscu, powyżej krętarzy większych. Na podstawie tych dwóch wartości obliczono wskaźnik talia–biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*). Przed pobraniem krwi oceniano ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*).

Uzyskano zgodę wewnętrznej Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Łodzi oraz świadomą zgodę każdego z pacjentów na udział w badaniu.

Wyniki badań laboratoryjnych

Przy przyjęciu do szpitala pobrano krew do analizy, a także określono stężenie CRP i kwasu moczowego. Z krwi pobranej w kolejnej dobie oznaczono glikemię na czczo, profil lipidowy oraz stężenie leptyny. Stężenie triglicerydów (TG) oraz cholesterolu całkowitego (TCH) w surowicy zmierzono metodą enzymatyczną. Przy użyciu siarczanu dekstranu dokonano precipitacji cholesterolu frakcji HDL, a następnie enzymatycznie określono jego stężenie. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczono ze wzoru Friedwalda, gdzie: $\text{LDL-CH} = \text{TCH} - (\text{TG}/5) - \text{HDL-CH}$. Stwierdzono nieprawidłowy metabolizm lipidów w przypadku hipercholesterolemii ($\text{TCH} > 200 \text{ mg/dl}$), hipertriglicydemii ($\text{TG} > 150 \text{ mg/dl}$),

wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL ($\text{LDL-CH} > 100 \text{ mg/dl}$) i niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL ($\text{HDL-CH} < 40 \text{ mg/dl}$).

Pomiaru stężenia glukozy w osoczu dokonano przy użyciu metody redukcyjnej, stężenie kwasu moczowego określono za pomocą metody kolorymetrycznej, zaś stężenie CRP metodą immunoturbidymetryczną.

Próbki osocza do pomiaru leptyny zamrażano i przechowywano w temperaturze 70°C do momentu przeprowadzenia analizy za pomocą testu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent sandwich assay*).

Analiza statystyczna

Zmienne ilościowe wyrażono jako średnią \pm \pm odchylenie standardowe. W przypadku, gdy charakter rozkładu zmiennych różnił się od normalnego zastosowano transformację logarytmiczną.

Do porównania danych między grupami użyto testu dwustronnego *t*-Studenta dla danych niesparowanych lub testu Manna-Whitneya. Zmienne jakościowe przedstawiono jako liczbę przypadków oraz odsetek, a do analizy porównań pomiędzy grupami użyto testu χ^2 . Związek między analizowanymi parametrami wykazano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Wyniki uznawano za istotne statystycznie, jeśli poziom istotności był mniejszy niż 0,05 ($p < 0,05$). Analizy statystycznej danych dokonano za pomocą programu Statistica (wersja 5.0).

Wyniki

Dane kliniczne oraz parametry antropometryczne pacjentów otyłych i szczupłych przedstawiono w tabeli 1. Częstość występowania nadciśnienia

Tabela 1. Dane kliniczne i parametry antropometryczne w badanych grupach

	Otyli (n = 40)	Szczupli (n = 40)	p
Wiek (lata)	53,6 \pm 7,39	54,4 \pm 6,62	NS
Nadciśnienie tętnicze	25 (62,5%)	18 (45%)	NS
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	124,1 \pm 9,32	119,0 \pm 13,2	< 0,05
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	75,5 \pm 6,18	73,1 \pm 8,37	NS
Cukrzyca	11 (27,5%)	7 (17,5%)	NS
Cholesterol całkowity > 200 mg/dl	27 (67,5%)	26 (65%)	NS
Triglicerydy > 150 mg/dl	24 (60%)	13 (32,5%)	< 0,05
Cholesterol frakcji LDL > 100 mg/dl	36 (90%)	34 (85%)	NS
Cholesterol frakcji HDL < 40 mg/dl	15 (37,5%)	5 (12,5%)	< 0,01
Palenie tytoniu	25 (62,5%)	27 (67,5%)	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m^2]	32,2 \pm 1,96	23,8 \pm 1,40	< 0,0001
Obwód talii [cm]	111,9 \pm 7,52	88,1 \pm 7,09	< 0,0001
Obwód bioder [cm]	108,3 \pm 6,73	91,4 \pm 7,67	< 0,0001
Wskaźnik talia–biodra	1,03 \pm 0,05	0,96 \pm 0,30	< 0,001

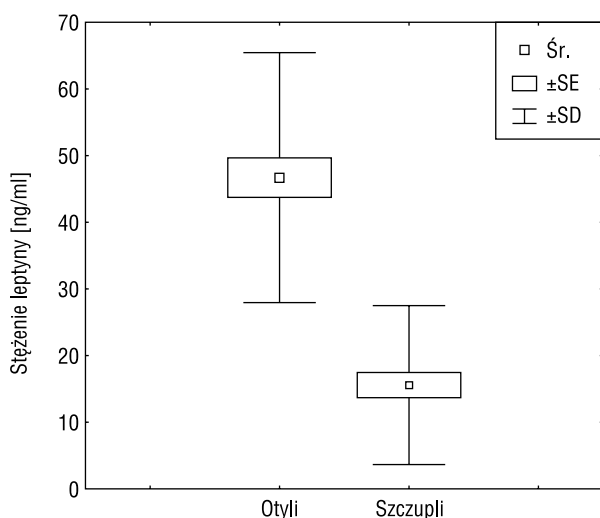
Tabela 2. Parametry biochemiczne w badanych grupach

	Otyli (n = 40)	Szczupli (n = 40)	p
Glukoza na czczo [mg/dl]	110,1 ± 14,5	94,8 ± 10,3	< 0,001
Cholesterol całkowity [mg/dl]	224,2 ± 44,0	216,7 ± 40,1	NS
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	146,3 ± 43,1	138,4 ± 42,5	NS
Triglicerydy [mg/dl]	161,3 ± 59,8	132,9 ± 52,1	< 0,01
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	45,6 ± 11,9	51,6 ± 12,3	< 0,05
Białko C-reaktywne [mg/dl]	7,95 ± 7,29	4,25 ± 4,84	< 0,01
Kwas moczowy [mg/dl]	6,11 ± 1,48	5,66 ± 1,47	NS

tętniczego, cukrzycy, palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii była podobna w obu badanych grupach. Ciśnienie skurczowe, odsetek pacjentów ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL poniżej 40 mg/dl, triglicerydów powyżej 150 mg/dl oraz wszystkie parametry antropometryczne (BMI, WC, HC, WHR) były wyraźnie wyższe w grupie pacjentów otyłych niż w grupie kontrolnej.

Średnie wartości parametrów biochemicznych przedstawiono w tabeli 2. U pacjentów otyłych wartości stężenia triglicerydów, glukozy na czczo oraz CRP były wyraźnie wyższe niż u pacjentów szczupłych, podczas gdy stężenia cholesterolu frakcji HDL były niższe.

Zakres wartości stężeń leptyny w osoczu na czczo w tej populacji wynosił 0,8–75,8 ng/ml. W grupie pacjentów otyłych stężenie leptyny było około 3-krotnie wyższe niż w grupie osób szczupłych ($46,7 \pm 18,7$ ng/ml *vs.* $15,6 \pm 11,9$ ng/ml; $p < 0,0001$; ryc. 1).

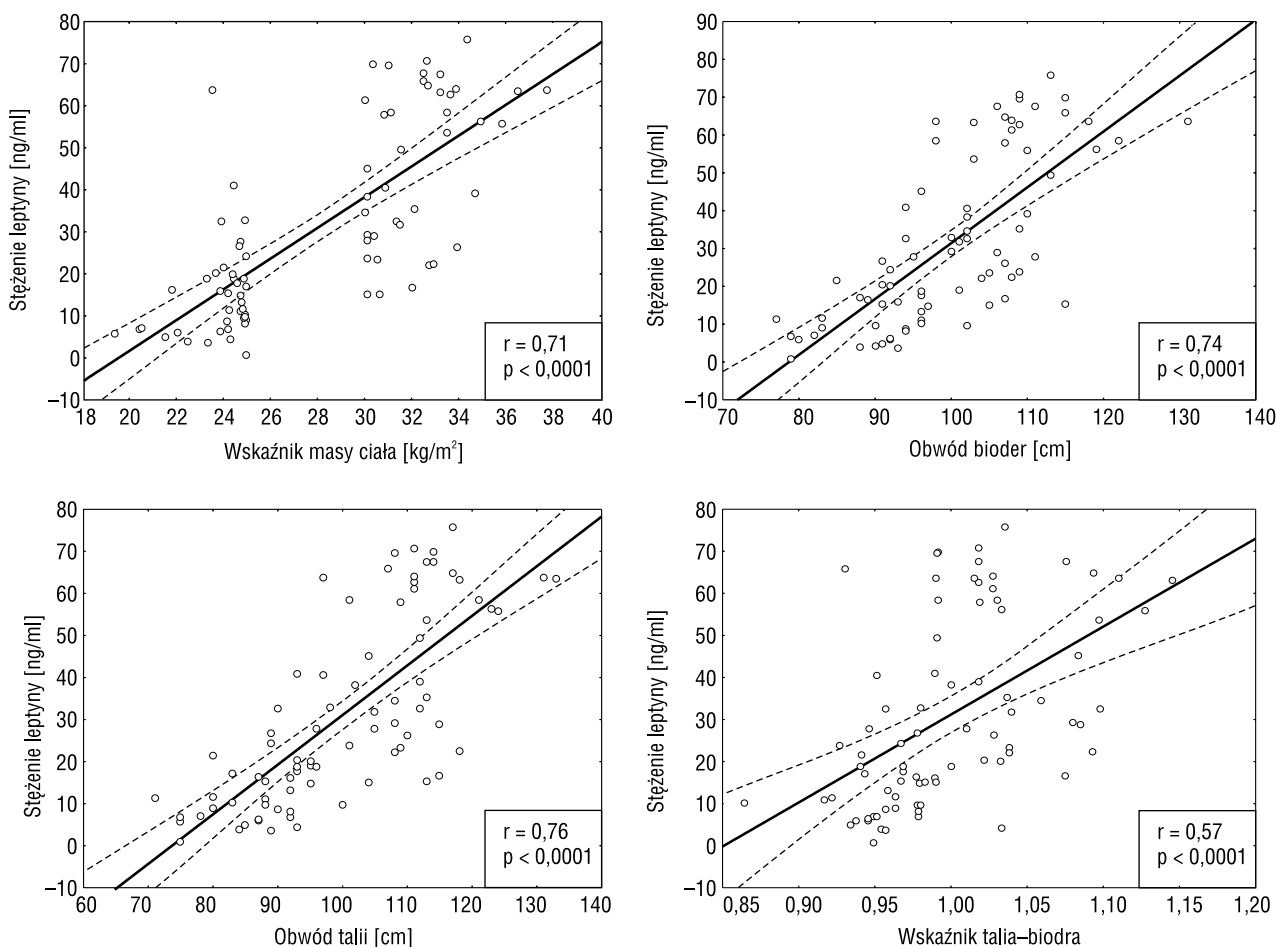
**Rycina 1.** Średnia wartość stężenia leptyny w osoczu w badanych grupach

Nie zaobserwowano zależności między wiekiem a stężeniem leptyny ($r = 0,09$; NS). U wszystkich badanych wykazano związek pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a parametrami antropometrycznymi i dotyczyło to zwłaszcza obwodu talii (ryc. 2). Zanotowano, że istnieje dodatni związek między osoczym stężeniem leptyny a glikemią na czczo, stężeniem triglicerydów, CRP oraz kwasu moczowego, natomiast odwrotny związek ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Podobne zależności wykazano pomiędzy pomiarami antropometrycznymi a analizowanymi czynnikami ryzyka związanymi z otyłością (tab. 3).

Dyskusja

Wiek oraz płeć

W grupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat nie zaobserwowano niezależnego związku pomiędzy wiekiem a stężeniem leptyny, co potwierdza dane uzyskane wcześniej przez niektórych badaczy [18, 26, 27]. W badaniach Ostlunda i wsp. [13] u pacjentów w wieku 18–80 lat (średnia wieku $52,8 \pm 15,8$ roku) wykazano natomiast słabą, odwrotną zależność między stężeniem leptyny a wiekiem, niezależnie od całkowitej masy tkanki tłuszczowej. Autorzy wykazali również, że u osób w wieku powyżej 60 lat stężenie leptyny we krwi było wyraźnie niższe niż u pacjentów młodszych. Te obserwacje mogłyby sugerować, że z wiekiem zmniejsza się produkcja leptyny przez tkankę tłuszczową i/lub że wzrasta osoczy klirens leptyny. Odmiennie wyniki uzyskano w innych badaniach, w których wykazano dodatnią zależność między leptyną a wiekiem [12, 28–30]. Sugeruje się, że podstawowe znaczenie ma, związany z wiekiem, przyrost masy tłuszczu w ciele, ponieważ otyłość jest podstawowym wyznacznikiem stężenia leptyny. Zaobserwowano również, że u osób starszych pojawiają się, związane z płcią, różnice w stężeniu leptyny [31–33].



Rycina 2. Związek leptyny z parametrami antropometrycznymi

Tabela 3. Związek pomiędzy leptyną i parametrami antropometrycznymi a czynnikami ryzyka związanymi z otyłością

	Leptyna	Wskaźnik masy ciała	Obwód talii	Obwód bioder	Wskaźnik talia-biodra
Ciśnienie skurczowe	r = 0,17 NS	r = 0,29 p < 0,01	r = 0,23 p < 0,05	r = 0,21 NS	r = 0,23 p < 0,05
Ciśnienie rozkurczowe	r = 0,12 NS	r = 0,28 p < 0,05	r = 0,18 NS	r = 0,20 NS	r = 0,14 NS
Stężenie glukozy na czczo	r = 0,46 p < 0,0001	r = 0,47 p < 0,0001	r = 0,50 p < 0,0001	r = 0,45 p < 0,0001	r = 0,40 p < 0,001
Cholesterol całkowity	r = 0,18 NS	r = 0,001 NS	r = 0,01 NS	r = -0,04 NS	r = 0,09 NS
Cholesterol frakcji HDL	r = -0,27 p = 0,05	r = -0,30 p < 0,01	r = -0,39 p < 0,001	r = -0,30 p < 0,05	r = -0,35 p < 0,01
Cholesterol frakcji LDL	r = 0,19 NS	r = 0,03 NS	r = 0,07 NS	r = 0,002 NS	r = 0,14 NS
Triglicerydy	r = 0,31 p < 0,01	r = 0,18 NS	r = 0,22 p < 0,05	r = 0,20 NS	r = 0,16 NS
Białko C-reaktywne	r = 0,35 p < 0,01	r = 0,40 p < 0,001	r = 0,39 p < 0,0001	r = 0,22 p < 0,05	r = 0,50 p < 0,0001
Kwas moczowy	r = 0,28 p < 0,05	r = 0,18 NS	r = 0,23 p < 0,05	r = 0,19 NS	r = 0,18 NS
Leptyna	—	r = 0,71 p < 0,0001	r = 0,76 p < 0,0001	r = 0,74 p < 0,0001	r = 0,57 p < 0,0001

Do niniejszego badania zakwalifikowano jedynie mężczyzn, aby uniknąć, związanych z płcią, różnic w dominującej lokalizacji tkanki tłuszczowej, w ilości i wielkości komórek tłuszczowych oraz w stężeniu leptyny w osoczu [9, 34]. Za regulację rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w ciele odpowiadają słabo jak dotąd poznane mechanizmy molekularne. Najprawdopodobniej są to czynniki hormonalne, głównie hormony płciowe, glikokortykosteroidy oraz insulina [9, 35, 36].

Otyłość

Wyniki niniejszego badania, zgodnie z danymi uzyskanymi wcześniej przez innych badaczy, pokazują istnienie związku między otyłością (wyznaczoną według BMI) a stężeniem leptyny w osoczu, w różnych populacjach, u obu płci i w różnym zakresie BMI [7–11, 13, 17, 18, 26, 28, 29, 37–39].

Zależność pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej wydaje się kontrowersyjna. Wykazano bowiem zarówno negatywny [9, 11, 26], jak i pozytywny [8, 27, 28, 40] związek między stężeniem leptyny a WHR. Na podstawie analizy piśmiennictwa można sądzić, że istnieje dodatni związek między stężeniem leptyny i WHR u mężczyzn, zaś ujemny związek dotyczy grup pacjentów, w których liczebność kobiet jest większa. Te różnice pomiędzy płciami można by tłumaczyć obecnością bardziej obfitej podskórnej tkanki tłuszczowej u kobiet, a trzewnej tkanki tłuszczowej u mężczyzn. Wykazano również, że leptyna wydzielana jest w większym stopniu przez podskórną niż przez trzewną tkankę tłuszczową [41–43]. Uważa się, że obwód talii jest bardziej przekonującym antropometrycznym parametrem związanym z trzewną tkanką tłuszczową niż WHR [44]. W celu określenia głównego źródła wydzielania leptyny przeanalizowano w tym badaniu zależność między leptyną a obwodem talii odzwierciedlającym ilość zarówno podskórnej, jak i trzewnej tkanki tłuszczowej, a także związek pomiędzy leptyną a obwodem bioder, jako wyznacznikiem ilości tkanki podskórnej. Wykazano istotną pozytywną zależność między stężeniem leptyny a obwodem talii ($r = 0,76$; $p < 0,0001$) oraz bioder ($r = 0,74$; $p < 0,0001$), co sugeruje, że za regulację wydzielania leptyny do krwioobiegu odpowiedzialne są zarówno podskórna, jak i trzewna tkanka tłuszczowa.

Zaburzenia biochemiczne

Hiperleptynemia może współistnieć z innymi, sprzyjającymi miażdżycy czynnikami typowymi dla otyłości. W niniejszym badaniu zanotowano istotne różnice w stężeniu leptyny, triglicerydów, cho-

lesterolu frakcji HDL oraz glukozy na czczo zarówno w grupie pacjentów otyłych, jak i szczupłych. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach, również i w prezentowanej pracy wykazano pozytywny związek między stężeniem leptyny i triglicerydów [7, 8, 11, 18, 28, 45] oraz brak zależności między stężeniem leptyny a cholesterolu frakcji HDL [18, 26, 27]. Istnieją sprzeczności pomiędzy autorami dotyczące związku leptyny z cholesterolem frakcji HDL. Można zauważyć słaby, negatywny związek zarówno w badanej przez autorów grupie pacjentów, jak i w kilku innych doniesieniach [8, 18, 45, 46], czego nie potwierdzają inne badania [7, 9, 26]. Zatem rola leptyny, jako czynnika związanego z lipidowymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, nie jest wiarygodnie udokumentowana. Niniejsze badanie potwierdza natomiast opinie innych badaczy, że istnieje dodatnia zależność między stężeniem leptyny a innymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, głównie stężeniem glukozy na czczo [8, 11, 18, 28] oraz kwasem moczowym [8, 11, 28, 47].

Ostatnie badania potwierdziły, że główną rolę w rozwoju wszystkich stadiów miażdżycy odgrywa reakcja zapalna [48]. Tkanka tłuszczowa wydziela cały szereg substancji bioaktywnych, takich jak leptyna, CRP, interleukina 6, czynnik martwicy guza typu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), adiponektyna czy rezystyna [49, 50]. Białko C-reaktywne jest nie tylko markerem przewlekłej reakcji zapalnej, ale także czynnikiem pobudzającym rozwój zmian miażdżycowych [51]. Wyniki niektórych badań sugerują również, że leptyna może uczestniczyć w odpowiedzi na stres oraz że u pacjentów z ostrym zawałem serca jest białkiem ostrej fazy, ułatwiającym komórkom metaboliczne dostosowanie do zwiększonych potrzeb podczas stresu [52]. To twierdzenie mogą potwierdzić obserwacje, z których wynika, że stężenie leptyny wzrasta w ciągu pierwszych 24 godzin zawału serca [52, 53]. Ponadto prozapalne cytokiny zwiększają stężenie leptyny w osoczu [54], a leptyna może stymulować rozwój reakcji zapalnej w miejscu wstrzyknięcia [53]. Wytlumaczeniem tej zależności jest podobieństwo receptora dla leptyny do receptora dla interleukiny 6 [55]. W niniejszym badaniu wykazano istnienie pozytywnej zależności między leptyną a CRP, co jest zgodne z większością wcześniej przeprowadzonych badań, z udziałem zarówno pacjentów otyłych, jak i nieotyłych, osób zdrowych, jak i z chorobą wieńcową [18, 29, 39, 56, 57], czego jednak nie potwierdzają badania Fujimaki [58].

Nie wszystkie te rozbieżności i przykłady sprzecznych danych można wyjaśnić za pomocą prostego wpływu pojedynczego czynnika. Badane grupy pacjentów były różne i niehomogenne pod

względem pochodzenia etnicznego, wieku, obecności i stopnia otyłości, współistniejących chorób, insulinooporności lub oporności na leptynę oraz obecności innych czynników. Sugeruje się, że leptyna w zakresie wartości fizjologicznych może odgrywać ochronną rolę i przeciwdziałać rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego, natomiast wyższe stężenia leptyny mogą to ryzyko zwiększać, prawdopodobnie wskutek leptynooporności [59, 60]. Należy przeprowadzić kolejne badania z zakresu nauk podstawowych nad mechanizmem działania oraz oporności na leptynę, aby wyjaśnić patofizjologiczny wpływ leptyny na funkcję serca.

We wcześniejszych badaniach dobrze udokumentowano związek między metabolicznymi czynnikami ryzyka a parametrami antropometrycznymi [1, 6] i leptyną [7–9, 11, 18, 26–28, 45–47]. W niniejszej pracy nie zaobserwowano jednak aby związek osoczowego stężenia leptyny z metabolicznymi czynnikami ryzyka miażdżycy był silniejszy niż z parametrami antropometrycznymi (tab. 3). Sugeruje to, że w praktyce klinicznej oznaczanie stężenia leptyny we krwi nie przynosi dodatkowych korzyści, o ile nie zostanie potwierdzone znaczenie leptyny jako niezależnego czynnika ryzyka.

Wnioski

1. U pacjentów z ostrym zawałem serca otyłość wiąże się z podwyższonym osoczowym stężeniem leptyny.
2. Na stężenie leptyny w osoczu wpływa zarówno podskórna, jak i trzewna tkanka tłuszczowa.
3. Leptynemia ściśle wiąże się z wieloma zaburzeniami biochemicznymi, co sugeruje, że leptyna może uczestniczyć w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego

Piśmiennictwo

1. Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health Guidelines. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2074–2079.
2. Ho S.C., Chen Y.M., Woo J.L., Leung S.S., Lam T.H., Janus E.D. Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 1689–1697.
3. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor — dependent monocyte recruitment in angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2094–2099.

4. Park H.S., Park J.Y., Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 69: 29–35.
5. Chizynski K., Rozycka M. Is hyperuricemia a cardiovascular risk factor? *Wiad. Lek.* 2006; 59: 364–367.
6. Bosity-Westphal A., Geisler C., Onur S. i wsp. Value of body fat mass vs. anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int. J. Obes. (Londyn)* 2006; 30: 475–483.
7. Couillard C., Lamarche B., Mauriège P. i wsp. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. *Diabetes Care* 1998; 21: 782–786.
8. Hodge A.M., Boyko E.J., de Courten M. i wsp. Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius. a factor analysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 126–131.
9. Liuzzi A., Savia G., Tagliaferri M. i wsp. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 1066–1073.
10. 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.
11. Lyoussi B., Ragala M.A., Mguil M., Chraïbi A., Israili Z.H. Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in Moroccans. *Clin. Exp. Hypertens.* 2005; 4: 377–394.
12. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 292–295.
13. Ostlund R.E., Yang J.W., Klein S., Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3909–3913.
14. Kolaczyński J.W., Ohannesian J., Considine R.V., Marco C., Caro J.F. Responses of leptin to short term and prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4162–4165.
15. Kolaczyński J.W., Considine R.V., Ohannesian J. i wsp. Responses of leptin to short term fasting and refeeding in humans: a link with ketonegenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996; 45: 1511–1515.
16. Hamilton B.S., Paglia D., Kwan A.Y.M., Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat. Med.* 1995; 1: 953–956.
17. Söderberg S., Ahren B., Jansson J.H. i wsp. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 409–418.

18. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. i wsp. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052–3056.
19. Wolk R., Berger P., Lennon R.J., Brilakis E.S., Johnson B.D., Somers V.K. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1819–1824.
20. Jose V.J., Mariappan P., George P.V., Selvakumar D. Serum leptin levels in acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2005; 57: 39–43.
21. Taneli F., Yegane S., Ulman C. i wsp. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction. *Angiology* 2006; 57: 267–272.
22. Momin A.U., Melikian N., Shah A.M. i wsp. Leptin is an endothelial-independent vasodilator in humans with coronary artery disease: evidence for tissue specificity of leptin resistance. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2294–2299.
23. Haynes W.G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2002; 2: 311–318.
24. Mark A.L., Coreia M.L., Rahmouni K., Haynes W.G. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1245–1250.
25. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M., Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J.* 1999; 13: 1231–1238.
26. Lönnqvist F., Wennlund A., Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 255–260.
27. Smith J.D., Al-Amri M., Sniderman A.D., Cianflone K. Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and the apoB/apoA1 ratio in Asian Indian and Caucasian men and women. *Nutr. Metab.* 2006; 3: 18–26.
28. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F., Alvir M., Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn. Heart J.* 2003; 44: 527–536.
29. Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Wolk R. i wsp. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2181–2185.
30. Van den Saffele J.K., Goemaere S., De Bacquer D., Kaufman J.M. Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin. Endocrinol.* 1999; 51: 81–88.
31. Isidori A.M., Strollo F., More M. i wsp. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1954–1962.
32. Baumgartner R.N., Walters D.L., Morley J.E., Patrick P., Montoya G.P., Gary P. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999; 48: 378–384.
33. Al-Harithy R.N. Relationship of leptin concentration to gender, body mass index and age in Saudi adults. *Saudi. Med. J.* 2004; 25: 1086–1090.
34. McTernan P.G., Anderson L.A., Anwar A.J. i wsp. Glucocorticoid regulation of P450 aromatase activity in human adipose tissue; gender and site differences. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1327–1336.
35. Hauner H., Schmid P., Pfeiffer E.F. Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 832–835.
36. Price T.M., O'Brien S.N., Welter B.H., George R., Anandjiwala J.K. Oestrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase-possible mechanism of body fat distribution. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 101–107.
37. Popruk S., Tungtrongchitr R., Pongpaew P. i wsp. Relationship between soluble leptin receptor, leptin, lipid profiles and anthropometric parameters in overweight and obese Thai subjects. *J. Med. Assoc. Thai.* 2005; 88: 220–227.
38. Hu F.B., Chen C., Wang B., Stampfer M.J., Xu X. Leptin concentrations in relation to overall adiposity, fat distribution and blood pressure in a rural Chinese population. *Int. J. Obes.* 2001; 25: 121–125.
39. Van Dielen F.M.H., van't Veer C., Schols A.M., Soeters P.B., Buurman W.A., Greve J.W.M. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 1759–1766.
40. Staiger H., Tschritter O., Machann J. i wsp. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes. Res.* 2003; 11: 368–372.
41. Minocci A., Savia G., Lucantoni R. i wsp. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 1139–1144.
42. Takahashi M., Funahashi T., Shimomura I., Miyaoka K., Matsuzawa Y. Plasma leptin levels and body fat distribution. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 751–752.
43. Wauters M., Mertens I., Considine R., De Leeuw I., Van Gaal L. Are leptin levels dependent on body fat distribution in obese men and women? *Eat Weight Disord.* 1998; 3: 124–130.

44. Lemieux S., Prud'homme D., Bouchard C., Tremblay A., Després J.P. A single threshold value of waist girth subjects with excess visceral adipose tissue. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64: 685–693.
45. Wannamethee S.G., Tchernova J., Whincup P. i wsp. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 418–426.
46. Tamer L., Ercan B., Unlu A. i wsp. The relationship between leptin and lipids in atherosclerosis. *Indian Heart J.* 2002; 54: 692–696.
47. Fruehwald-Schultes B., Peters A., Kern W., Beyer J., Pfutzner A. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism* 1999; 48: 677–680.
48. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
49. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. i wsp. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671–674.
50. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes. Metab.* 2004; 30: 13–19.
51. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor- dependent monocyte recruitment in angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2094–2099.
52. Meisel S.R., Ellis M., Pariente C. i wsp. Serum leptin levels increase following acute myocardial infarction. *Cardiology* 2001; 95: 206–211.
53. Haymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K. i wsp. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized controlled dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568–1575.
54. Janik J.E., Curti B.D., Considine R.V. i wsp. Interleukin 1alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3084–3088.
55. Baumann H., Morella K.K., White D.W. i wsp. The fulllength leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 8374–8378.
56. Gomez-Ambrosi J., Salvador J., Paramo J.A. i wsp. Involvement of leptin in the association between percentage of body fat and cardiovascular risk factors. *Clin. Biochem.* 2002; 35: 315–320.
57. Kazumi T., Kawaguchi A., Hirano T., Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein-cholesterol. *Metabolism* 2003; 52: 1113–1116.
58. Fujimaki S., Kanda T., Fujita K., Tamura J., Kobayashi I. The significance of measuring plasma leptin in acute myocardial infarction. *J. Int. Med. Res.* 2001; 29: 108–113.
59. Adami G.F., Civalieri D., Cella F., Marinari i wsp. Relationships of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. *Obes. Surg.* 2002; 12: 623–627.
60. Ren J. Leptin and hyperleptinemia. from friend to foe for cardiovascular function. *J. Endocrinol.* 2004; 181: 1–10.