

Iwona Cendrowska-Demkow¹, Andrzej Januszewicz¹,
Aleksander Prejbisz¹, Barbara Pręgoszka-Chwała¹, Marek Kabat¹,
Bogna Puciłowska-Jankowska¹, Jadwiga Janas², Piotr Hoffman³,
Beata Kuśmierczyk-Droszcz³, Magdalena Januszewicz⁴,
Ilona Michałowska⁵, Tomasz Zieliński⁶, Mariola Pęczkowska¹,
Zofia Dzielińska⁷

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

²Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Kardiologii w Warszawie

³Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii w Warszawie

⁴II Zakład Radiologii, Akademia Medyczna w Warszawie

⁵Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

⁶Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

⁷I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii w Warszawie

Stężenie adiponektyny w osoczu a wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem pierwotnym

Evaluation of plasma adiponectine concentration in relation to selected cardiovascular risk factors in patients with essential hypertension

Summary

Background Clinical trials have shown that adiponectin levels were significantly decreased in patients with severe hypertension, insulin resistance and other cardiovascular disorders eg coronary artery disease. The objective of our study was to evaluate the role of adiponectin in mild and moderate hypertension, and to estimate its relationship with metabolic risk factors in hypertensive patients.

Material and methods The study included 2 groups. Group 1 consisted of 54 untreated persons aged 38 ± 8.5 , with mild to moderate essential hypertension; group 2 — 53 healthy subjects aged 38 ± 9.5 with normal blood pressure. Patients with obesity, severe hypertension, organ damage due to hypertension and with other cardiovascular

disorders were not included. In both groups antropometric (BMI, *body mass index*, *waist circumference*) and biochemical parametres including plasma adiponectin concentration were evaluated. ABPM, echocardiography and renal arteries ultrasound examination were also performed.

Results There was no significant difference in concentration of adiponectin in plasma between hypertensive patients ($6.7 \pm 3.79 \mu\text{g/ml}$) and control group ($5.7 \pm 2.95 \mu\text{g/ml}$). Both hypertensive and normotensive women were characterized by higher plasma adiponectin concentration as compared with respectively hypertensive and normotensive men. In both groups positive correlation between adiponectine and concentration of HDL-cholesterol ($p < 0.0001$; $r = 0.56$) was found. In both groups negative correlations between adiponectine plasma concentration and BMI, waist circumference, creatinine and triglycerides concentrations were also found.

Conclusions In our study there was no significant difference between plasma adiponectin concentration. These data may suggest relationship between plasma adiponectin concentration and the development of metabolic abnormalities in patients with mild to moderate hypertension

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Instytut Kardiologii, Klinika Nadciśnienia Tętniczego
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (022) 343-43-39, faks: (022) 343-45-17
e-mail: ajanuszewicz@ikard.pl



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428-5851

without organ damage or concomitant cardiovascular diseases and metabolic syndrome.

key words: hypertension, adiponectine, cardiovascular risk factors

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 3, pages 205–214.

Wstęp

W badaniach prowadzonych w ostatnich latach wskazano, że adipocyty wykazują czynność endokrynną i parakrynną, wytwarzając wiele substancji biologicznie czynnych, mających znaczenie w regulacji ciśnienia tętniczego i uczestniczących w patogenezie powikłań otyłości — hiperinsulinemii, miażdżycy oraz nadciśnienia tętniczego [1, 2].

Adiponektyna jest peptydem wytwarzanym przez adipocyty i w przeciwieństwie do innych adipocytokin wydzielanie hormonu zmniejsza się wraz ze zwiększaniem się stopnia otyłości. W dotychczasowych badaniach wskazano na przeciwmiażdżycowe oraz przeciwzapalne działanie adiponektyny oraz wpływ na insulinooporność. Adiponektyna zmniejsza przyleganie monocytów do śródbłonna, hamuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych w komórkach śródbłonna i zmniejsza syntezę cytokin, w tym czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor*), przez makrofagi. Uważa się, że adiponektyna może wpływać hamująco na powstawanie blaszki miażdżycowej. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszone stężenie adiponektyny w osoczu u osób otyłych oraz u pacjentów z chorobą wieńcową oraz cukrzycą typu 2 [3–9].

Przedmiotem rosnącego zainteresowania jest rola adiponektyny w patogenezie nadciśnienia pierwotnego. Ponadto wyniki najnowszych obserwacji klinicznych wskazują na prognostyczne znaczenie obniżonego stężenia adiponektyny w osoczu jako czynnika ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. Większość dotychczasowych badań klinicznych wskazuje na obniżone stężenie adiponektyny w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Zależność tę obserwuje się przede wszystkim u chorych z zaawansowanym nadciśnieniem tętniczym, insulinoopornością i otyłością, współistniejącymi powikłaniami — przerostem mięśnia lewej komory serca i upośledzoną funkcją nerek — oraz z chorobą wieńcową [5, 10–17].

W dostępnym piśmiennictwie istnieje stosunkowo niewielka liczba doniesień opisujących stężenie adiponektyny w osoczu u chorych z łagodnym nadciśnieniem pierwotnym (stopień 1) bez współistniejących po-

wikłań narządowych, zaburzeń metabolicznych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego [18, 19].

W związku z tym celem pracy była ocena stężenia adiponektyny w osoczu u chorych z nowo wykrytym, niepowikłanym nadciśnieniem pierwotnym w odniesieniu do wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Material i metody

Badana populacja

Do badania włączano 54 chorych w wieku 20–50 lat (śr. wieku $38 \pm 8,5$ roku), z nowo wykrytym, dotychczas nieleczonym hipotensyjnie nadciśnieniem tętniczym, u których w pomiarach klinicznych ciśnienia tętniczego, wykonanych podczas dwóch wizyt, stwierdzono ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg. U wszystkich chorych wykonywano całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) w celu potwierdzenia rozpoznania nadciśnienia tętniczego — kryterium — średnie wartości ciśnienia tętniczego z okresu dnia ≥ 135 mm Hg dla SBP i/lub ≥ 85 dla DBP.

Pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (SBP ≥ 180 mm Hg i/lub DBP ≥ 110 mm Hg) nie włączano do badania. Z badania wykluczono również chorych z otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] ≥ 30 kg/m², obwód talii > 94 cm u mężczyzn i > 80 cm u kobiet — według kryteriów *International Diabetes Federation* [IDF]), powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego oraz współistniejącymi chorobami, między innymi układu sercowo-naczyniowego. Podczas diagnostyki u chorych z nadciśnieniem tętniczym wykluczono wtórne postacie nadciśnienia tętniczego.

Grupę kontrolną stanowiły 53 zdrowe osoby w wieku 20–50 lat (śr. wieku $38 \pm 9,5$ roku), dobrane pod względem płci, wieku, BMI i zawartości tkanki tłuszczowej, z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Protokół badania

U wszystkich chorych włączonych do badania wykonywano kliniczne pomiary ciśnienia tętniczego, ABPM, badania biochemiczne (w tym oznaczenie stężenia adiponektyny), badanie echokardiograficzne, badanie duplex Doppler tętnic nerkowych.

Protokół badania zaakceptowała Terenowa Komisja Bioetyczna przy Instytucie Kardiologii w Warszawie. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Kliniczne pomiary ciśnienia tętniczego

Kliniczne pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano za pomocą sfigmomanometru z mankietem odpowiednio dobranym do obwodu ramienia. Pomiary odbywały się w warunkach standardowych, w pozycji siedzącej, w godzinach porannych, po 10-minutowym odpoczynku. Wykonywano trzy pomiary w odstępie 5 minut. Wyniki pierwszego pomiaru odrzucano, z pozostałych dwóch obliczano wartość średnią.

Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

U wszystkich osób włączonych do badania wykonano ABPM w warunkach ambulatoryjnych za pomocą rejestratora SpaceLab 90207 (Redmond, Washington, USA). Założenia rejestratora przeprowadzano w godzinach rannych, szerokość mankieta dobierano odpowiednio do obwodu ramienia. Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano co 15 minut w godzinach 6.00–22.00 i co 30 minut w godzinach 22.00–6.00.

Oznaczenia biochemiczne

Krew do badań biochemicznych pobierano w warunkach standardowych, po 10–12 godzinach przebywania na czczo. Stężenie adiponektyny w osoczu oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*) za pomocą zestawów *Adiponectin RIA assay* (the LINCO Research, Inc., ST Charles, MO, USA), z zastosowaniem *Murine Adiponectin* znakowanej 125I oraz przeciwciał króliczych przeciw ADN (*Multispecies Adiponectin Rabbit antiserum*). Pozostałe oznaczenia biochemiczne wykonywano za pomocą standardowych metod. Klirens kreatyniny obliczono na podstawie wzoru Cockrofta i Gaulta.

Badanie echokardiograficzne

Przezkłatkowe badanie echokardiograficzne wraz z oceną 2D i M-mode wykonywano aparatem Hewlett Packard, Sonos 2000, głowicą 3,5/2,5 Mhz.

Podczas badania oceniano: końcowo-rozkurczowy wymiar lewej komory (LVEDd, *left ventricle end-diastolic diameter*), końcowo-skurczowy wymiar lewej komory (LVESd, *left ventricle end-systolic diameter*), końcowo-rozkurczową grubość przegrody międzykomorowej (IVSDd, *intraventricular septum diastolic diameter*), końcowo-rozkurczową grubość ściany tylnej lewej komory (PWDd, *posterior wall diastolic diameter*).

Masę lewej komory wyliczano na podstawie równania Devereuxa w modyfikacji według Penna:

$$\text{LVM (g)} = \{1,04 \times [(LVEDd + PWDd + IVSDd)^3 - LVEDd^3] \times 0,8 + 0,6$$

Przerost lewej komory definiowano jako wskaźnik masy lewej komory wyższy lub równy 125 g/m² u mężczyzn i wyższy lub równy 110 g/m² u kobiet.

Przepływ mitralny oceniano za pomocą badania dopplerowskiego pulsacyjnego w czterojamowej projekcji koniuszkowej. Badano maksymalną szybkość przepływu wczesnorozkurczowego (fala E) oraz szybkość przepływu w czasie późnego napełniania lewej komory przy skurczu przedsionka (fala A).

Badanie Doppler duplex tętnic nerkowych

Badanie ultrasonograficzne nerek z kolorowym oraz pulsacyjnym badaniem dopplerowskim wykonywano w celu oceny krążenia nerkowego. Badanie tętnic nerkowych przeprowadzono za pomocą aparatu ATL 3000 HDI z głowicą 2–4 MHz. W obu nerkach wykonywano pomiary w obrębie górnego i dolnego bieguna każdej nerki. Przeprowadzono następujące pomiary w celu oceny przepływów wewnątrznekowych:

- AT (*acceleration time*) — czas narastania przyspieszenia — pomiar ręczny — w milisekundach,
- PI (*pulsation index*) — wskaźnik pulsacyjności,
- RI (*resistance index*) — wskaźnik oporowości.

Obydwa pomiary wyliczano automatycznie (w oprogramowaniu aparatu), po ręcznym obrysowaniu fali widma przepływu.

Oznaczanie zawartości tkanki tłuszczowej

Procentową zawartość tkanki tłuszczowej oznaczano metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii promieniowania jonizującego (DEXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*) aparatem LUNAR Expert XL DXA scanner (LUNAR Radiation corporation, Madison, USA).

Analiza statystyczna

Wartości zmiennych przedstawiono jako średnia arytmetyczna ± odchylenie standardowe. Badane parametry porównano między grupami i analizowano za pomocą testu *t*-Studenta dla rozkładów normalnych i testu Wilcozona dla rozkładów niespełniających założenia normalności. Aby porównać zmienne skategoryzowane, zastosowano test χ^2 . W celu analizy związku między badanymi parametrami zastosowano analizę korelacji Pearsona. Wartość *p* niższe niż 0,05 uznano za znamienne statystycznie.

Wyniki

Do badania włączono łącznie 107 osób (śr. wieku: 38 ± 8,9 roku, 55 M, 52 K). Grupę badaną stanowiło 54 chorych (30 M, 24 K, 38 ± 8,5 roku] z nadciśnieniem

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych włączonych do badania
Table I. Clinical characteristics of subjects included into the study

	Chorzy z prawidłowym ciśnieniem tętniczym	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	p
Płeć M/K (%M/%K)	25/28 (47,2/52,8)	30/24 (55,6/44,4)	NS
Wiek (lata)	38 ± 9,5	38 ± 8,5	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	24,3 ± 2,69	24,5 ± 2,75	NS
Obwód talii [cm]	87,0 ± 7,72	87,2 ± 7,11	NS
Zawartość tkanki tłuszczowej (%) ¹	32,6 ± 8,9	31,0 ± 7,80	NS
Kreatynina [μmol/l]	88,5 ± 13,66	88,4 ± 13,00	NS
Klirens kreatyniny [ml/min]	95,0 ± 22,0	98,8 ± 118,5	NS
Glukoza [mmol/l]	5,3 ± 0,60	5,5 ± 0,57	NS
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	4,9 ± 0,84	4,9 ± 0,95	NS
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,4 ± 0,32	1,4 ± 0,32	NS
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,0 ± 0,75	3,0 ± 0,85	NS
Triglicerydy [mmol/l]	1,1 ± 0,68	1,2 ± 0,59	NS

¹Oznaczona metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii promieniowania jonizującego (DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry); NS (not significant) — wartości nieznamienne

Tabela II. Wartości ciśnienia tętniczego i częstość akcji serca w pomiarach klinicznych i w ABPM w porównywanych grupach

Table II. Clinical and ambulatory blood pressure and heart rate levels in patients with essential hypertension and control group

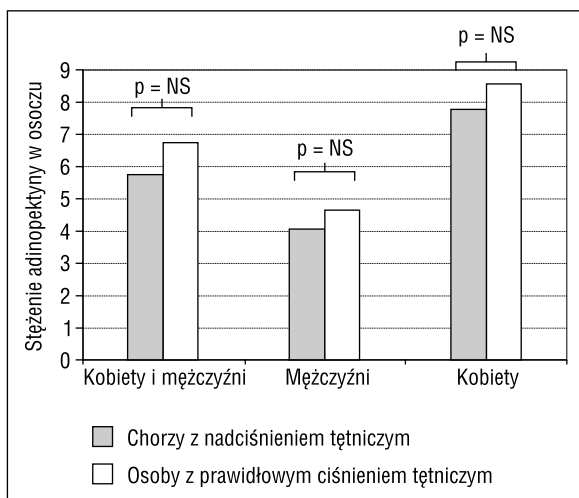
	Chorzy z prawidłowym ciśnieniem tętniczym	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	p
Pomiary kliniczne SBP [mm Hg]	129 ± 8,4	149 ± 6,7	< 0,0001
Pomiary kliniczne DBP [mm Hg]	82 ± 6,7	95 ± 6,9	< 0,0001
SBP podczas doby [mm Hg]	117 ± 7,2	135 ± 7,9	< 0,0001
DBP podczas doby [mm Hg]	74 ± 5,7	86 ± 6,1	< 0,0001
SBP podczas dnia [mm Hg]	122 ± 8,0	141 ± 7,7	< 0,0001
DBP podczas dnia [mm Hg]	78 ± 5,8	92 ± 5,9	< 0,0001
SBP podczas nocy [mm Hg]	109 ± 8,2	123 ± 8,4	< 0,0001
DBP podczas nocy [mm Hg]	65 ± 6,7	75 ± 7,1	< 0,0001
Częstość akcji serca podczas doby [/min]	74 ± 9,3	77 ± 9,0	< 0,05
Częstość akcji serca podczas dnia [/min]	78 ± 10,5	82 ± 9,8	0,05
Częstość akcji serca podczas nocy [/min]	65 ± 8,8	68 ± 8,4	0,063

ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego; SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie skurczowe; DBP (diastolic blood pressure) — ciśnienie rozkurczowe; NS (not significant) — wartości nieznamienne

tętniczym pierwotnym. Grupę kontrolną — dobraną pod względem płci, wieku, BMI i zawartości tkanki tłuszczowej — stanowiły 53 osoby (25 M, 28 K, śr. wieku: 38 ± 9,5 roku) z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Porównywane grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, płci, ocenianych parametrów biochemicznych oraz pod względem BMI, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz obwodu pasa (tab. I).

U chorych z nadciśnieniem pierwotnym zarówno w pomiarach klinicznych, jak i w ABPM stwierdzono istotnie wyższe wartości SBP i DBP w ciągu całej doby, w czasie dnia oraz w nocy w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość akcji serca była znacznie wyższa u chorych z nadciśnieniem pierwotnym niż w grupie kontrolnej (tab. II).

Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w stężeniu adiponektyny w osoczu między cho-



Rycina 1. Stężenie adiponektyny w osoczu w porównywanych grupach

Figure 1. Plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension and control group

rymi z nadciśnieniem pierwotnym a grupą kontrolną (odpowiednio: $6,70 \pm 3,79 \mu\text{g/ml}$ vs. $5,70 \pm 2,95 \mu\text{g/ml}$, NS) (ryc. 1). Stężenie adiponektyny w osoczu było wyższe u kobiet niż u mężczyzn, zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym ($7,78 \pm 3,00$ vs. $4,03 \pm 1,52 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$), jak i w grupie kontrolnej ($8,55 \pm 4,12$ vs. $4,62 \pm 1,86 \mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu adiponektyny między kobietami z nadciśnieniem tętniczym a kobietami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym,

a także między mężczyznami z nadciśnieniem tętniczym a mężczyznami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (ryc. 1).

W obu grupach nie stwierdzano znamiennej różnicy w wartościach parametrów skurczu lewej komory — frakcji wyrzutowej, frakcji skracania oraz objętości wyrzutowej (tab. III). Nie obserwowano różnic między chorymi z nadciśnieniem pierwotnym a osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w wartości masy lewej komory, wskaźnika masy lewej komory oraz grubości ścian lewej komory serca.

W parametrach rozkurczu lewej komory — fala E, fala A, czas rozkurczu izowolumetrycznego — nie zaobserwowano istotnych różnic w obydwu grupach. Wykazano trend w kierunku niższych wartości wskaźnika E/A w grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym ($p = 0,07$).

Nie stwierdzono istotnych różnic między chorymi z nadciśnieniem tętniczym a grupą kontrolną w wartościach parametrów przepływów wewnątrznerkowych — wskaźniku oporowości oraz wskaźniku pulsacyjności (odpowiednio: $0,59 \pm 0,04$ vs. $0,60 \pm 0,05$; $p = \text{NS}$ i $1,04 \pm 0,13$ vs. $1,06 \pm 0,16$; $p = \text{NS}$). Czas akceleracji był istotnie dłuższy w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym ($27,5 \pm 9,7$ vs. $18,1 \pm 8,0$ ms; $p < 0,05$).

W grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie wykazano korelacji między stężeniem adiponektyny w osoczu a wartościami SBP oraz DBP ocenianymi w ABPM w ciągu całej doby, w czasie dnia oraz w godzinach nocnych (tab. IV).

Tabela III. Wyniki oceny echokardiograficznej lewej komory w porównywanych grupach

Table III. Echocardiographic parameters in patients with essential hypertension and control group

	Chorzy z prawidłowym ciśnieniem tętniczym	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	p
EF (%)	$70,6 \pm 5,74$	$69,9 \pm 5,74$	NS
SF (%)	$40,5 \pm 4,6$	$39,7 \pm 4,76$	NS
SV [ml]	$78,1 \pm 19,40$	$77,2 \pm 16,40$	NS
Względna grubość ściany	$0,40 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,07$	NS
Masa lewej komory [g]	$177 \pm 53,2$	$186 \pm 46,7$	NS
Wskaźnik masy lewej komory [g/m^2]	$96 \pm 22,2$	$99 \pm 20,3$	NS
Fala E [cm/s]	$72 \pm 11,4$	$72 \pm 12,4$	NS
Fala A [cm/s]	$51 \pm 10,9$	$59 \pm 18,5$	NS
Wskaźnik E/A	$1,5 \pm 0,34$	$1,3 \pm 0,40$	0,07
IVRT [ms]	$75 \pm 18,9$	$78 \pm 16,6$	NS
DT fali E [ms]	$180 \pm 41,4$	$192 \pm 41,2$	NS

EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa; SF (shortening fraction) — frakcja skracania; SV (stroke volume) — objętość wyrzutowa; IVRT (isovolumic relaxation time) — czas rozkurczu izowolumetrycznego; E/A — iloraz fali E i fali A; DT (deceleration time) — czas deceleracji fali wczesnego napływu mitralnego; NS (not significant) — wartości nieznamienne

Tabela IV. Zależność między stężeniem adiponektyny w osoczu a wartościami ciśnienia tętniczego w ABPM
Table IV. Relationship between plasma adiponectin concentration and ABPM blood pressure levels

	Cała grupa		Osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym		Osoby z nadciśnieniem tętniczym	
	r	p	r	p	r	p
SBP podczas doby	-0,14	NS	-0,21	NS	0,12	NS
DBP podczas doby	-0,07	NS	-0,04	NS	0,15	NS
SBP podczas dnia	-0,14	NS	-0,21	NS	0,12	NS
DBP podczas dnia	-0,7	NS	-0,04	NS	0,17	NS
SBP podczas nocy	-0,17	NS	-0,27	0,050	0,07	NS
DBP podczas nocy	-0, -3	NS	-0,06	NS	0,20	NS
Częstość akcji serca podczas doby	-0,03	NS	0,03	NS	-0,06	NS
Częstość akcji serca podczas dnia	-0,05	NS	0,01	NS	-0,05	NS
Częstość akcji serca podczas nocy	0,07	NS	0,14	NS	0,03	NS
Ciśnienie tętna podczas doby	-0,20	0,038	-0,26	0,06	-0,05	NS
Ciśnienie tętna podczas dnia	-0,17	NS	-0,25	NS	0,01	NS
Ciśnienie tętna podczas nocy	-0,28	0,003	-0,34	0,013	-0,16	NS

ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego; SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie skurczowe; DBP (diastolic blood pressure) — ciśnienie rozkurczowe; NS (not significant) — wartości nieznamienne

W całej grupie badanej, u chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz w grupie kontrolnej wykazano istnienie odwrotnej zależności między stężeniem adiponektyny w osoczu a obwodem talii (odpowiednio: $r = -0,52$, $p < 0,0001$, $r = -0,61$, $p < 0,001$ i $r = -0,46$, $p < 0,0001$). Stwierdzono istnienie ujemnej korelacji między stężeniem adiponektyny w osoczu a BMI w całej grupie oraz u chorych z nadciśnieniem pierwotnym. Nie wykazano korelacji między stężeniem adiponektyny w osoczu a zawartością procentową tkanki tłuszczowej w grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz w grupie kontrolnej.

Stwierdzono istotną dodatnią korelację między stężeniem adiponektyny w osoczu a stężeniem cholesterolu frakcji HDL w całej grupie ($r = 0,57$, $p < 0,0001$), u chorych z nadciśnieniem pierwotnym ($r = 0,56$, $p < 0,0001$) oraz u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym ($r = 0,59$, $p < 0,0001$).

Wykazano istnienie ujemnej korelacji między stężeniem adiponektyny w osoczu a stężeniem triglicerydów w osoczu w całej grupie ($r = -0,32$, $p < 0,001$), w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym ($r = -0,28$, $p < 0,05$) oraz w grupie kontrolnej ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

Stężenie kreatyniny wykazywało ujemną korelację ze stężeniem adiponektyny w osoczu w całej grupie badanej ($r = -0,48$, $p < 0,0001$), jak również u chorych z nadciśnieniem pierwotnym ($r = -0,56$, $p < 0,0001$) oraz w grupie kontrolnej ($r = -0,44$, $p < 0,001$). Stwierdzono ujemną korelację w całej badanej grupie ($r = -0,32$, $p < 0,001$), u chorych

z nadciśnieniem pierwotnym ($r = -0,30$, $p < 0,05$) oraz w grupie kontrolnej ($r = -0,31$, $p < 0,05$) między stężeniem adiponektyny w osoczu a klirensiem kreatyniny.

Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem adiponektyny w osoczu a względną grubością ścian komory w całej grupie badanej ($r = -0,30$, $p = 0,0032$) oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym ($r = -0,032$, $p = 0,026$).

Obserwowano ujemną korelację między stężeniem adiponektyny w osoczu a masą lewej komory w całej grupie oraz w grupie kontrolnej; u chorych z nadciśnieniem pierwotnym korelacja pozostawała na granicy istotności statystycznej ($r = -0,27$, $p = 0,06$). Nie stwierdzono korelacji między stężeniem adiponektyny w osoczu a wskaźnikiem masy lewej komory serca w grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz w grupie kontrolnej.

Dyskusja

Związek adiponektyny z nadciśnieniem tętniczym obecnie jest szeroko dyskutowany, a wyniki przeprowadzonych dotychczas badań nie są jednoznaczne. Adamczak i wsp. [12] stwierdzili odwrotną zależność między stężeniem adiponektyny i średnim SBP oraz DBP u 33 osób z nadciśnieniem tętniczym i 33 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Również Yamamoto i wsp. [20] w grupie osób z prawidłową

masą ciała wykazali odwrotną zależność między stężeniem adiponektyny w osoczu i wysokością SBP i DBP. Kazumi i wsp. [21] stwierdzili, że osoby w młodszym wieku z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym charakteryzowały się zmniejszonym stężeniem adiponektyny w porównaniu z osobami z prawidłowym i optymalnym ciśnieniem tętniczym. Furuhashi i wsp. [22] zaobserwowali, że obniżone stężenie adiponektyny występuje tylko w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z insulinioopornością w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej insuliniooporności oraz z osobami bez nadciśnienia tętniczego [22]. Natomiast w badaniu Mallamaci i wsp. [13] wykazano, że stężenie adiponektyny było nieznacznie wyższe w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym niż u chorych bez nadciśnienia tętniczego.

W najnowszym opracowaniu dotyczącym tego zagadnienia Patel i wsp. [19] stwierdzili, że obecnie nie ma wystarczającej liczby danych wskazujących na jednoznaczną rolę adiponektyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Podkreśla się fakt, że w niektórych pracach nie wykazano związku między stężeniem adiponektyny w osoczu a wysokością SBP i DBP. Postuluje się, że obniżone stężenie adiponektyny może odzwierciedlać bardziej zaawansowane postaci nadciśnienia tętniczego, współistniejącą otyłość, zaburzenia metaboliczne oraz obecność powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego [19].

Do przedstawionego badania włączono chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzujących się młodszym wiekiem, prawidłową masą ciała lub nadwagą, obwodem talii mieszczącym się w zakresie wartości prawidłowych oraz z prawidłowym stężeniem glukozy i niewystępowaniem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono różnic między chorymi z nadciśnieniem tętniczym i osobami w grupie kontrolnej w odniesieniu do masy ciała, wskaźnika masy ciała i obwodu talii, funkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory, wskaźnika masy lewej komory, wskaźnika oporowości i pulsacyjności oraz stężenia kreatyniny i przesączania kłębuszkowego.

W obecnym badaniu nie stwierdzono różnic w stężeniu adiponektyny między grupą chorych z nadciśnieniem tętniczym a grupą osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Nie wykazano związku między stężeniem adiponektyny w osoczu i wysokością ciśnienia tętniczego zarówno SBP, jak i DBP. Jak wspomniano powyżej, chorzy z nadciśnieniem tętniczym, włączeni do badania, charakteryzowali się wartościami ciśnienia tętniczego odpowiadającymi I stopniu nadciśnienia tętniczego i stosunkowo nie-

znacznie wyrażonym zaawansowaniem choroby — niewystępowaniem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

Wyniki przedstawionego badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje, w których wykazano, że kobiety charakteryzują się wyższym stężeniem adiponektyny w osoczu niż mężczyźni [13, 23]. U kobiet w opisanym badaniu stwierdzono wyższe stężenie adiponektyny w osoczu niż u mężczyzn, zarówno w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, w grupie osób zdrowych, jak i w obu grupach ocenianych łącznie.

W licznych badaniach wykazano, że stężenie adiponektyny jest obniżone u chorych z otyłością brzuszną [24–27]. Należy podkreślić, że w obu grupach objętych badaniem nie stwierdzono otyłości brzusznej (obwód talii < 80 cm u kobiet i < 94 cm u mężczyzn). Wykazano jednak istotny statystycznie związek między stężeniem adiponektyny w osoczu a obwodem talii, zarówno w całej grupie, jak i w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Wykazano również istotny statystycznie związek między stężeniem adiponektyny w osoczu a BMI. Nie stwierdzono natomiast związku między stężeniem adiponektyny w osoczu a zawartością tkanki tłuszczowej w żadnej z obydwu grup.

Uzyskane wyniki wskazują na istotny związek stężenia adiponektyny z rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej charakterystycznym dla zespołu metabolicznego, a nie z ilością tkanki tłuszczowej *per se*. Wyniki przedstawionego badania wskazują również, że związek między obwodem talii a stężeniem adiponektyny jest już widoczny u osób bez otyłości brzusznej i bez zespołu metabolicznego.

W przedstawionym badaniu wykazano istotny statystycznie związek między stężeniem adiponektyny w osoczu a stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz stężeniem triglicerydów w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz w obu grupach analizowanych razem. Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje [12, 22, 25].

W badaniu Hong i wsp. [14] wykazano, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszonym stężeniem adiponektyny w osoczu charakteryzowali się bardziej nasilonym przerostem lewej komory serca oraz bardziej nasilonymi cechami dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca w porównaniu z chorymi z wyższym stężeniem adiponektyny. Stwierdzono związek między stężeniem adiponektyny i współczynnikiem E/A oraz czasem rozkurczu izowolumetrycznego.

W przedstawionym badaniu nie stwierdzono związku między parametrami funkcji rozkurczowej

lewej komory serca a stężeniem adiponektyny w osoczu zarówno w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Wykazano natomiast związek między masą lewej komory i względną grubością ścian lewej komory a stężeniem adiponektyny w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nie wykazano związku między stężeniem adiponektyny w osoczu a wskaźnikiem masy lewej komory. Należy jednak zaznaczyć, że w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nie stwierdzono przerostu lewej komory serca.

W porównaniu z chorymi z nadciśnieniem tętniczym objętymi prezentowanym badaniem, chorzy włączeni do badania przeprowadzonego przez Honga i wsp. [14] charakteryzowali się bardziej zaawansowanym nadciśnieniem tętniczym — wyrażonymi parametrami i obecnością przerostu lewej komory i dysfunkcją rozkurczowej lewej komory niż grupa kontrolna osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

W badaniu autorów niniejszego artykułu stwierdzono związek między stężeniem adiponektyny w osoczu a klirensiem kreatyniny. Należy zaznaczyć, że chorzy włączeni do badania charakteryzowali się prawidłowym klirensiem kreatyniny. Mallamaci i wsp. stwierdzili również związek między stężeniem adiponektyny a klirensiem kreatyniny. W tym badaniu klirens kreatyniny był jedynym niezależnym czynnikiem wpływającym na stężenie adiponektyny w osoczu [13]. Uzyskane wyniki wskazują na zależność między stężeniem adiponektyny w osoczu a funkcją nerek.

Parametry nerkowych wskaźników oporowości mogą odzwierciedlać rozwój wczesnych zmian w krążeniu nerkowym, związany między innymi z niekorzystnym wpływem podwyższonego ciśnienia tętniczego [28]. W przedstawionym badaniu nie wykazano związku między stężeniem adiponektyny w osoczu a wskaźnikami oporowości i pulsacyjności (RI oraz PI). Można stwierdzić, że wiąże się to z młodszym wiekiem badanej grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz z faktem, że średnia wartość wskaźników RI oraz PI w badanych grupach mieściła się w zakresie wartości prawidłowych.

Wnioski

Wyniki pracy wskazują, że u chorych z nowo wykrytym nadciśnieniem pierwotnym I stopnia bez współistniejących powikłań narządowych, zaburzeń metabolicznych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego nie stwierdza się różnic w stężeniu adipo-

nektyny w osoczu w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Powyższe obserwacje sugerują, że obniżone stężenie adiponektyny, obserwowane przez innych autorów u chorych z nadciśnieniem tętniczym, może odzwierciedlać bardziej zaawansowane postacie nadciśnienia tętniczego, obecność powikłań narządowych oraz współistnienie czynników ryzyka zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

Stężenie adiponektyny w osoczu wykazuje natomiast zależność od płci, na co wskazuje znamienne wyższy poziom omawianej substancji u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Stwierdzono również związek stężenia adiponektyny z funkcją nerek oraz masą lewej komory.

Wyniki przedstawionego badania nie wskazują na istnienie prostej zależności między stężeniem adiponektyny w osoczu a wysokością SBP i DBP. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na związek między stężeniem adiponektyny i rozwojem zaburzeń metabolicznych u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez uchwytynych klinicznie zmian narządowych oraz bez zespołu metabolicznego i chorób współistniejących.

Streszczenie

Wstęp W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewielka liczba doniesień, w których oceniano stężenie adiponektyny w osoczu u chorych z łagodnym nadciśnieniem pierwotnym, bez współistniejących powikłań narządowych, zaburzeń metabolicznych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Celem pracy była ocena stężenia adiponektyny w osoczu u chorych z nowo wykrytym niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w odniesieniu do wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Materiał i metody Do badania włączono 54 chorych w wieku 20–50 lat (śr. wieku $38 \pm 8,5$ roku), z nowo wykrytym, dotychczas nieleczonym hipotensyjnie nadciśnieniem tętniczym. Z badania wykluczono chorych z otyłością, zespołem metabolicznym, powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego oraz współistniejącymi chorobami, między innymi układem sercowo-naczyniowego. Grupę kontrolną stanowiły 53 zdrowe osoby w wieku 20–50 lat (śr. wieku $38 \pm 9,5$ roku), dobrane pod względem płci, wieku, wskaźnika masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U wszystkich chorych włączonych do badania wykonywano kliniczne pomiary ciśnienia tętniczego, ABPM, badania biochemiczne (w tym oznaczenie stężenia

adiponektyny), badanie echokardiograficzne oraz badanie Doppler duplex tętnic nerkowych.

Wyniki Porównywane grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, płci, ocenianych parametrów biochemicznych oraz pod względem wskaźnika masy ciała, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz obwodu talii. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w stężeniu adiponektyny w osoczu między chorymi z nadciśnieniem pierwotnym a grupą kontrolną ($6,70 \pm 3,79 \mu\text{g/ml}$ vs. $5,70 \pm 2,95 \mu\text{g/ml}$, NS). Stężenie adiponektyny w osoczu było istotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn, zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i w grupie kontrolnej. W grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny w osoczu a wartościami ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego, ocenianymi w ABPM w ciągu całej doby, w czasie dnia oraz w godzinach nocnych. W całej grupie badanej, u chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz w grupie kontrolnej wykazano istnienie odwrotnej zależności między stężeniem adiponektyny w osoczu a obwodem talii (odpowiednio: $r = -0,52$, $p < 0,0001$, $r = -0,61$, $p < 0,001$ i $r = -0,46$, $p < 0,0001$). Wykazano również zależność między stężeniem adiponektyny w osoczu a stężeniem cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów. Obserwowano ujemną korelację między stężeniem adiponektyny w osoczu a masą lewej komory. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem adiponektyny w osoczu a wskaźnikiem masy lewej komory serca.

Wnioski Uzyskane wyniki nie wskazują na istnienie prostej zależności między stężeniem adiponektyny w osoczu a wysokością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na związek między stężeniem adiponektyny i rozwojem zaburzeń metabolicznych u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez uchwytanych klinicznie zmian narządowych oraz bez zespołu metabolicznego i chorób współistniejących.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, adiponektyna, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 3, strony 205–214.

Piśmiennictwo

- Więcek A., Kokot F., Chudek J., Adamczak M. The adipose tissue — a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 191–195.
- Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 60: 329–339.
- Hopkins T.A., Ouchi N., Shibata R., Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74: 11–18.

- Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role of obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
- Pilz S., Maerz W., Wehrauch G. i wsp. Adiponectin serum concentrations in men with coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin. Chim. Acta* 2006; 364: 251–255.
- Dzielińska Z., Januszewicz A., Więcek A. i wsp. Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein-adiponectin-in hypertensive men with coronary artery disease. *Thromb. Res.* 2003; 110: 365–369.
- Cesari M., Pessina A., Zanchetta M., De Toni R., Avogaro A., Pedon L. Low plasma adiponectin is associated with coronary artery disease but not with hypertension in high-risk nondiabetic patients. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 474–483.
- Patel D.A., Srinivasan S.R., Xu J.H., Chen W., Berenson G.S. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006; 55: 1551–1557.
- Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–1063.
- Chow W.S., Cheung B.M., Tso A.W. i wsp. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension. A 5-Year Prospective Study. *Hypertension* 2007; 49: 1455–1461.
- Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. i wsp. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318–1323.
- Adamczak M., Więcek A., Funahashi T. i wsp. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens* 2003; 16: 72–75.
- Mallamaci F., Zoccali C., Cuzzola F. i wsp. Adiponectin in essential hypertension. *J. Nephrol.* 2002; 15: 507–511.
- Hong S.J., Park C.G., Seo H.S. i wsp. Association among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Pressure* 2004; 13: 236–242.
- Murakami H., Ura N., Furuhashi M., Higashiura K., Miura T., Shimamoto K. Role of adiponectin in insulin-resistant hypertension and atherosclerosis. *Hypertens Res.* 2003; 26: 705–710.
- Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–1737.
- Yilmaz M.I., Sonmez A., Caglar K. i wsp. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology* 2007; 12: 147–153.
- Dogru T., Sonmez A., Tasci I. i wsp. Plasma adiponectin and insulin resistance in new onset hypertension. *Endocrine* 2006; 29: 405–408.
- Patel J.V., Lim H.S., Hughes E.A., Lip G.Y.H. Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 1–4.
- Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. i wsp. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body-mass index in the Japanese population. *Clin. Sci.* 2002; 103: 137–142.
- Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K. i wsp. Young men with high normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971–976.

22. Furuhashi M., Ura N., Higashiura K. i wsp. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76–81.
23. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. i wsp. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734–2741.
24. Arita Y., Kihara S., Takahashi M. i wsp. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 257: 79–83.
25. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. i wsp. Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595–1599.
26. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930–1935.
27. Matsuzawa Y., Shimomura I., Kihara S. i wsp. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm. Res.* 2003; 60 (supl.): 56–59.
28. Tublin M.E., Tessler F.N., Murphy M.E. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999; 213: 258–264.