

Paweł Bogdański¹, Danuta Pupek-Musialik¹,
Joanna Dytfeld¹, Anna Miczke¹, Wiesław Bryl¹, Anna Jabłeczka²,
Magdalena Kujawska-Łuczak¹, Maciej Cymerys¹, Katarzyna Musialik¹

PRACA ORYGINALNA

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena wybranych wykładników stanu zapalnego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i klinicznymi cechami zespołu metabolicznego

Assessment of selected markers of inflammation in patients with arterial hypertension and clinical manifestation of metabolic syndrome

Summary

Background Arterial hypertension is often accompanied by metabolic disorders. Isolated hypertension as well as metabolic syndrome lead to an inflammatory state which is probably responsible for the initiation and progression of atherosclerosis in these groups of patients. The aim of the study was to evaluate certain markers of inflammatory reaction in patients with hypertension and coexisting metabolic disorders and to examine correlations between grade of inflammatory process and metabolic and biochemical parameters.

Materials and methods The study group comprised 44 patients with essential hypertension constituting one of definable component of metabolic syndrome according to ATP III (group I) and 26 persons with hypertension accompanied by only one component of metabolic syndrome (group II). The control group consisted of 12 healthy volunteers. Serum concentration of tumor necrosis factor soluble receptor type 2 (sTNFR2), soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and fasting insulin were measured. Insulin resistance ratio (IRI/G) was calculated. Fat content was evaluated using bioimpedance method.

Results Higher concentrations of sTNFR2 and sICAM 1 were observed in both study groups when compared to the control group. In group I concentrations of both parameters


were significantly higher in comparison with group II. The obese hypertensives with dyslipidemia presented higher concentrations of the studied cytokines than the slim ones, as well as the obese diabetic hypertensives with dyslipidemia when compared to non-diabetic ones. Along with the increasing number of definable components of the metabolic syndrome the serum concentrations of sTNFR2 and sICAM 1 were also found to elevate. Finally, in case of diabetes accompanying other metabolic disorders, the concentrations of studied parameters were observed to be the highest. In patients with hypertension and visceral obesity and no diabetes positive correlations between sTNFR2 and %FAT, insulin and IRI/G ratio were proven.

Conclusions 1. Hypertension and other features of insulin resistance are associated with aggravation of an inflammatory process. 2. Aggravation of an inflammatory reaction in patients with hypertension is becoming more distinct along with increasing number of definable components of the metabolic syndrome 3. It seems that diabetes mellitus in the highest extent contributes to aggravation of an inflammatory reaction 4. Chronic inflammation should be considered as an important feature in development of atherosclerosis in patients with “metabolic” hypertension. 5. Positive correlations between sTNFR2 and %FAT, insulin and IRI/G ratio can be considered as a potential circumstance for crucial role of TNF system in complex pathogenesis of insulin resistance in obese patients.

key words: hypertension, insulin resistance, inflammation, atherosclerosis

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 194–201.

Adres do korespondencji: dr med. Paweł Bogdański
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (061) 854–93–77, (061) 854–93–66, faks: (061) 847–85–29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Jak pokazują wyniki ostatnich badań, zespół metaboliczny nie jest jedynie pojęciem patofizjologicznym. Jest to zespół o określonej patogenezie, mający cechy umożliwiające rozpoznanie i ocenę rokowania, warunkujące odpowiednie leczenie oraz świadczące o ryzyku powikłań. Opierając się na najnowszych kryteriach rozpoznania, na podstawie raportu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) oszacowano stopień rozpowszechnienia zespołu metabolicznego w populacji osób powyżej 20. roku życia w Stanach Zjednoczonych. Analiza danych 8814 pacjentów wykazała, że częstość schorzenia niestandardyzowana i standaryzowana do wieku to odpowiednio 21,8% i 23,7%, a także że wzrasta ona z wiekiem (6,7% w grupie wiekowej 20–29 lat, 43,5% wśród osób w wieku 60–69 lat) [1]. W Polsce z powodu braku dużych badań populacyjnych wykorzystuje się wyniki badań dotyczących ograniczonych populacji. W badaniu przeprowadzonym w Warszawie na wybranej próbie populacyjnej zespół metaboliczny rozpoznano u 29,6% osób [2].

U podstaw patogenetycznych zespołu metabolicznego leży insulinooporność. Mechanizmy łączące hiperinsulinemię, insulinooporność i nadciśnienie tętnicze są wielorakie. Szczególną rolę odgrywa aktywacja układu adrenergicznego oraz nasilona resorpcja jonów sodu w kanaliku proksymalnym. Reaven zwraca także uwagę na wzmoczoną wrażliwość naczyń krwionośnych na presyjne działanie angiotensyny II i aldosteronu [3]. Liczne prace doświadczalne mówią o mitogennym działaniu insuliny na komórki mięśni gładkich naczyń, kardiomiocytów oraz fibroblastów [4]. Insulina może więc pośredniczyć w rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia — zwłaszcza przerostu lewej komory.

Wiele danych epidemiologicznych wskazuje na fakt częstego współwystępowania nadciśnienia tętniczego oraz otyłości, dyslipidemii i różnie wyrażonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Badanie *San Antonio Heart Study* ujawniło, że u 85% chorych na cukrzycę obecne były nadciśnienie i otyłość, a u 67% osób z nadciśnieniem tętniczym współistniały cukrzyca i otyłość [5]. Stąd pojawiające się w piśmiennictwie pojęcie „nadciśnienia metabolicznego”. Istnieją dowody, że ogólne ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych znacznie przewyższa ryzyko stwierdzane u chorych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Coraz większe znaczenie w zrozumieniu wysokiego ryzyka miażdżycy, a w konsekwencji powikłań sercowo-naczyniowych, jakie generuje współistnie-

nie schorzeń wchodzących w skład zespołu metabolicznego, przypisuje się aktywacji procesu zapalnego. Zgodnie z aktualnymi poglądami, miażdżycy jest skutkiem długotrwałej, narastającej w czasie odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczynia. Ma ona charakter przewlekłego fibroproliferacyjnego procesu zapalnego [6]. Istnieje wiele dowodów popierających tę tezę, pochodzących z licznych prac eksperymentalnych, klinicznych i epidemiologicznych, a liczba wskaźników procesu zapalnego, dla których obserwuje się związek z chorobami układu sercowo-naczyniowego, ciągle wzrasta. Coraz więcej przesłanek przemawia także za istnieniem przewlekłego procesu zapalnego o niewielkim nasileniu (*low grade inflammation*) w przebiegu zespołu metabolicznego. Kilka badań dowiodło silnych związków między takimi wykładnikami stanu zapalnego, jak na przykład stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i elementami zespołu metabolicznego, wskazując na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w jego przebiegu [7]. W zakończonym niedawno populacyjnym badaniu *Helsinki Policemen Study* podczas 22-letniej obserwacji wykazano, że insulinooporność jest niezależnym czynnikiem prognostycznym rozwoju choroby wieńcowej i udaru mózgu [8].

Postuluje się, że to aktywacja procesu zapalnego może być ogniwem łączącym zespół metaboliczny z nasiloną aterogenezą. Kluczową rolę w indukcji tego procesu przypisuje się prozapalnej cytokinie — czynnikowi martwicy nowotworu (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Udowodniono, że jest on w stanie wywoływać martwicę i apoptozę komórek śródbłonka, w sposób pośredni i bezpośredni działać prozakrzepowo, a także wpływać na migrację komórek mięśni gładkich naczyń. Sądzi się, że stymuluje także przebudowę ściany naczyniowej, jej infiltrację przez komórki zapalne oraz destabilizuje istniejące blaszki miażdżycowe [9, 10]. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje, że TNF- α może być rozpatrywany jako jedno z ogniw łączących oporność na insulinę z rozwojem miażdżycy.

Coraz większe zainteresowanie w analizie roli biologicznie aktywnych substancji w inicjacji i nasileniu miażdżycy budzą rozpuszczalne formy śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych, takich jak ICAM-1, VCAM-1, selektyna E i P. Są to cząsteczki, które są nieobecne na spoczynkowych komórkach śródbłonka, a ich ekspresja pojawia się w następstwie dysfunkcji tych komórek. Pośredniczą one w adhezji i transendotelialnej wędrówce leukocytów, co stanowi kluczowe zjawisko na wszystkich etapach rozwoju zmian miażdżycowych.

Celem pracy była ocena wybranych wskaźników procesu zapalnego — rozpuszczalnego receptora dla

TNF- α typu 2 (sTNFR2, *soluble tumor necrosis factor receptor*) oraz rozpuszczalnej formy adhezyny sICAM-1 (*soluble intercellular adhesion molecule 1*) — u chorych z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącymi elementami zespołu metabolicznego oraz poszukiwanie zależności między nasileniem procesu zapalnego a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w grupie 70 pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu.

Grupę I stanowiło 44 chorych (24 kobiety i 20 mężczyzn, średni wiek — $50,8 \pm 11,7$ roku) z zespołem metabolicznym, zdefiniowanym zgodnie z wytycznymi Trzeciego Raportu ATP (*Adult Treatment Panel III*). Ponadto u wszystkich pacjentów z grupy I rozpoznano nadciśnienie tętnicze na podstawie zaleceń 7 raportu *Joint National Committee*.

W skład grupy II wchodziło 26 osób (12 kobiet, 14 mężczyzn, średni wiek — $52,0 \pm 13,1$ roku), które nie spełniały kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego według ATP III. Stwierdzono, że nadciśnieniu tętniczemu u tych osób towarzyszyło **jedno dodatkowe zaburzenie metaboliczne** wymienione w definicji ATP III — dyslipidemia (stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl i/lub stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl u mężczyzn, < 50 mg/dl u kobiet) lub glikemia na czczo przekraczająca 110 mg/dl, lub otyłość wisceralna (oceniana na podstawie obwodu pasa — u mężczyzn > 102 cm, u kobiet > 88 cm).

Grupę kontrolną stanowiło 12 zdrowych ochotników porównywalnych pod względem płci i wieku

z badanymi grupami (6 kobiet i 6 mężczyzn, średni wiek — $45,6 \pm 13,6$ roku). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli I.

Wśród chorych we wszystkich podgrupach przeprowadzono pełne badanie przedmiotowe, w tym pomiary antropometryczne — wzrost, masę ciała, obwód pasa, bioder, na tej podstawie obliczono wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist/hip ratio*) oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono według wytycznych JNC 7. Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie oceniono za pomocą aparatu Bodystat 1500 firmy Bodystat. Oprócz rutynowych badań biochemicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy przeprowadzono doustny test obciążenia glukozą. W grupie I u 6 osób rozpoznano upośledzoną tolerancję glukozy, a u 1 nieprawidłową glikemię na czczo; w grupie II u 5 osób rozpoznano upośledzoną tolerancję, zaś u glukozy u 2 nieprawidłową glikemię na czczo. Kryteria wykluczenia stanowiły: wtórna postać nadciśnienia i/lub otyłości, współistniejące zaburzenia rytmu serca lub stan po wszczępieniu stymulatora, cechy niewydolności serca i/lub nerek, choroba niedokrwienna serca potwierdzona typowym wywiadem dławicowym lub badaniami dodatkowymi wskazującymi na jej obecność, choroba nowotworowa, klinicznie jawny ostry lub przewlekły proces zapalny bez względu na lokalizację, jak również infekcja w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie. Do badania nie włączano także osób nałogowo palących tytoń.

We wszystkich grupach oznaczono:

- stężenie insuliny w surowicy na czczo metodą radioimmunometryczną (Świerk, Polska);
- wskaźnik insulinooporności jako stosunek stężenia insuliny do glukozy na czczo (IRI/G);
- stężenie rozpuszczalnego receptora dla TNF- α w surowicy na czczo (metoda immunoenzymatyczna, Biosource Europe S.A.);

Tabela I. Charakterystyka badanych grup

Table I. Characteristic of studied groups

	n	Wiek (lata)	Płeć (K/M)	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	Otyłość brzuszna (n) [#]	Dyslipidemia (n) [#]	Glukoza > 110 mg/dl (n) [#]	Cukrzyca typu 2 (n) [#]
Grupa 1	44	52,0 \pm 13,1	20/24	152,3 \pm 6,7	96,7 \pm 6,6	38	36	33	26
Grupa 2	26	52,0 \pm 13,1	14/12	148,7 \pm 10,3	94,5 \pm 7,6	6	13	7	0
Grupa kontrolna	12	45,6 \pm 13,6	6/6	124,0 \pm 6,2*	76,1 \pm 6,4*	0	0	0	0

SBP, *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP, *diastolic blood pressure* rozkurczowe ciśnienie tętnicze

*p < 0,05 vs. grupa II

(n)[#], liczba osób w poszczególnych grupach spełniająca kryteria dla:

— dyslipidemii — stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl i/lub stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl u mężczyzn, < 50 mg/dl u kobiet

— glikemii na czczo przekraczającej 110 mg/dl

— otyłości wisceralnej — obwód pasa — u mężczyzn > 102 cm, u kobiet > 88 cm

— stężenie ICAM-1 w surowicy na czczo (metoda immunoenzymatyczna, Biosource Europe S.A.).

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą programu Statistica for Windows firmy Stat-Soft Inc. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Shapiro i Wilka. W wypadku zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, stosowano transformację przez logarytmowanie w celu uzyskania rozkładów niewykazujących znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Pozwoliło to na zastosowanie wartości średniej i odchylenia standardowego jako miar położenia i rozproszenia oraz wykorzystanie testów parametrycznych. Wartości zmiennych między grupami porównano, stosując odpowiednie testy parametryczne, czyli test *t*-Studenta lub jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) z testem *post-hoc* Newman-Keulsa. Do określenia zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

1. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi (grupa I i II) charakteryzowali się istotnie wyższymi stężeniami sICAM-1 oraz sTNFR2 w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną (tab. II).
2. W grupie osób z zespołem metabolicznym, zdiagnozowanym według kryteriów ATP III, stężenia obu tych parametrów były istotnie wyższe niż w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze z jednym zaburzeniem metabolicznym (tab. II).
3. Otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią ($n = 36$) w porównaniu z pacjentami szczupłymi o identycznym profilu ($n = 13$) charakteryzowały wyższe wartości sICAM1 ($454,0 \pm 162,0$ vs. $313,8 \pm 50,4$; $p < 0,05$) oraz sTNFR2 ($5,9 \pm 1,7$ vs. $4,7 \pm 1,7$; $p < 0,05$).
4. Przeanalizowano korelacje między parametrami biochemicznymi i antropometrycznymi we wszystkich grupach pacjentów. W grupie otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, którzy dodatkowo spełniali kryteria rozpoznania cukrzycy ($n = 26$), stwierdzono znacznie wyższe stężenia badanych cytokin niż u chorych o podobnym profilu metabolicznym bez współistniejącej cukrzycy ($n = 18$) ($644,1 \pm 211,2$ vs. $454,0 \pm 162,0$; $p < 0,05$) oraz sTNFR2 ($8,1 \pm 1,5$ vs. $5,9 \pm 1,7$; $p < 0,05$).
5. W grupie pacjentów z nadciśnieniem i otyłością brzuszną bez cukrzycy ($n = 22$) wykazano dodatnią korelację między sTNFR2 a procentową zawartością tkanki tłuszczowej (%FAT) ($r = 0,59$, $p = 0,004$) (ryc. 1), sTNFR2 a insuliną ($r = 0,43$, $p = 0,046$) oraz sTNFR2 a wskaźnikiem IRI/G ($r = 0,44$, $p = 0,040$) (ryc. 2).

Dyskusja

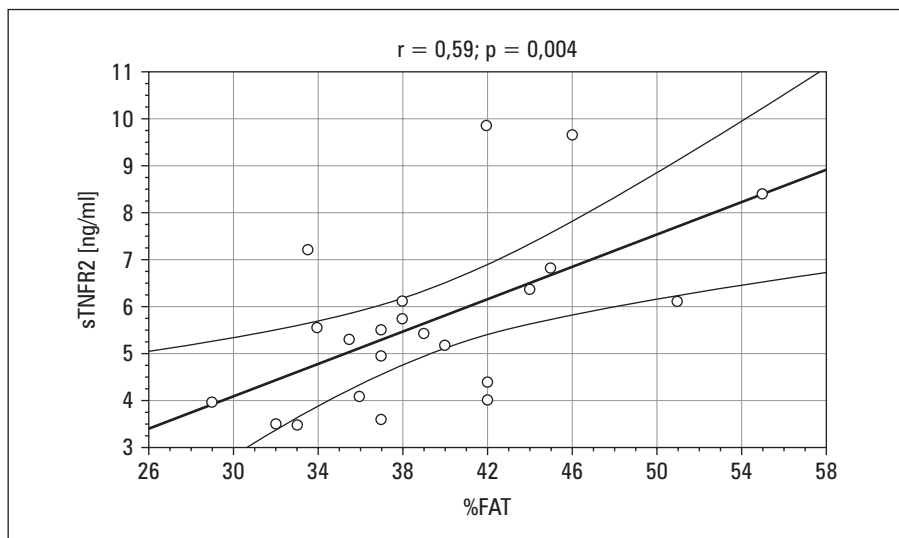
W ostatnich latach koncepcja kluczowego znaczenia procesu zapalnego w rozwoju miażdżycy i jej powikłań budzi znaczne zainteresowanie. Nasiloną odpowiedź zapalna, obserwowana w przebiegu nadciśnienia tętniczego oraz zespołu oporności na insulinę, sugeruje bowiem pytanie o rzeczywiste powiązania między wskaźnikami zapalenia a ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, które to ryzyko w przypadku obu schorzeń jest wysokie. Związki między nadciśnieniem tętniczym a miażdżycą są dobrze udokumentowane. Wyniki badań przeprowadzanych w ostatnich latach dostarczają dowodów dla tezy, iż insulinooporność ma również niebagatelne znaczenie w rozwoju aterosklerozy. Autorzy niniejszej pracy podjęli próbę oceny, czy nadciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzeniami metabolicznymi powoduje aktywację procesu zapalnego, a także czy ulega ona nasileniu wraz ze wzrostem liczby elementów zespołu metabolicznego towarzyszących nadciśnieniu.

Tabela II. Stężenia sTNFR2 i sICAM-1 w badanych grupach

Table II. Concentrations of serum sTNFR2 and sICAM-1 in studied groups

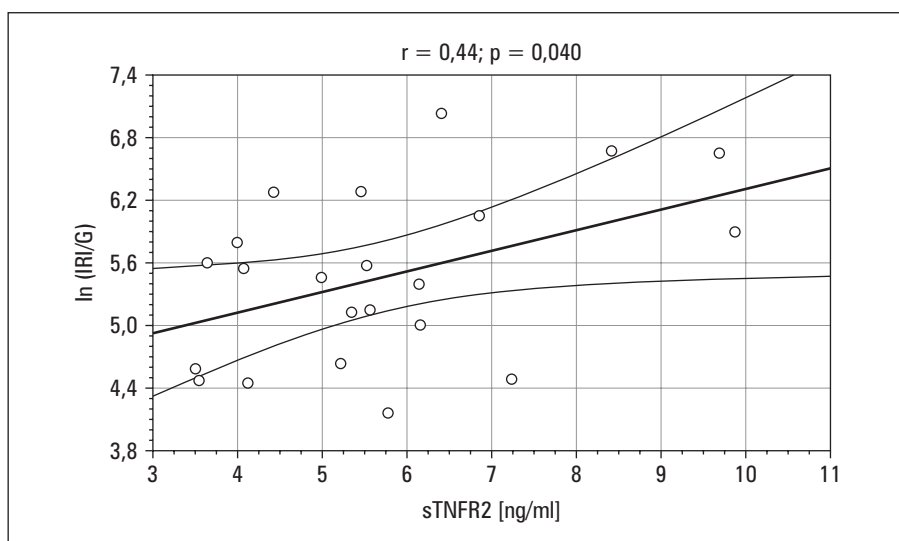
	Grupa I (nadciśnienie tętnicze w zespole metabolicznym)	Grupa II (nadciśnienie tętnicze i jeden element zespołu metabolicznego)	Grupa kontrolna
sTNFR2 [ng/ml]	$6,8 \pm 1,9^*$	$5,7 \pm 1,7$	$2,9 \pm 0,9^*$
sICAM-1 [ng/ml]	$503,5 \pm 214,5^*$	$337,3 \pm 77,1$	$273,6 \pm 77,1^*$

* $p < 0,05$ vs. grupa II



Rycina 1. Zależność między stężeniem %FAT a sTNFR2 u chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością bez cukrzycy ($r = 0,59, p = 0,004$)

Figure 1. Relationship between %FAT and sTNFR2 concentration in obese hypertesives without diabetes mellitus type 2 ($r = 0.59, p = 0.004$)



Rycina 2. Zależność między stężeniem sTNFR2 i wskaźnikiem insulinooporności IRI/G u chorych z nadciśnieniem tętniczym a otyłością bez cukrzycy ($r = 0,44, p = 0,04$)

Figure 2. Relationship between sTNFR2 concentration and IRI/G ratio in obese hypertesives without diabetes mellitus type 2 ($r = 0.44, p = 0.04$)

Na podstawie badań eksperymentalnych i klinicznych można uważać nadciśnienie tętnicze *per se* za schorzenie związane z aktywacją procesu zapalnego. Wyzwolenie reakcji ostrej fazy jest w przebiegu nadciśnienia następstwem urazu ciśnieniowego (*shear stress*) wywołującego czynnościową i strukturalną dysfunkcję śródbłonna [11, 12]. Dodatkowo zmiany w ścianie naczyń u chorych na nadciśnienie — proliferacja mięśni gładkich, zwiększona zawartość kolagenu i elastyny

— mogą prowadzić do nasilonej adhezji i aktywacji monocytów, czego wyrazem jest nadprodukcja cytokin, między innymi TNF [13].

Analiza badanych grup wykazała, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi charakteryzowali się wyższymi stężeniami sICAM-1 oraz sTNFR2 niż osoby zdrowe, a także że stężenia te były istotnie wyższe u osób, u których nadciśnienie tętnicze wchodziło w skład zespołu metabolicznego. Innymi słowami

wy, wykazano, że w pełni definiowana insulinooporność powodowała nasilenie procesu zapalnego.

W rozwoju insulinooporności, tak często towarzyszącej nadciśnieniu tętniczemu, rozważa się istnienie czynnika zapalnego. Wyrazem tego jest wykazana w badaniach na modelach zwierzęcych, jak i ludzkich towarzysząca insulinooporności wzmożona ekspresja mRNA dla TNF- α i receptorów dla tej cytokiny w tkance tłuszczowej oraz mięśniach szkieletowych. W konsekwencji nasilonej ekspresji obserwowano podwyższone stężenia TNF- α oraz jego rozpuszczalnych receptorów w surowicy [14]. Udowodniono ponadto, że wzrost masy ciała wiąże się z nasileniem aktywności układu TNF- α z jednoczesnym spadkiem insulinooporności [15]. W badaniach, które przeprowadzili Lang i Dobrescu, eksperymentalne pobudzenie układu TNF- α prowadziło do zaburzeń odpowiedzi komórkowej na insulinę [16]. Z kolei neutralizacja TNF- α w modelach zwierzęcych poprzez stosowanie przeciwciał wiążących TNF- α poprawiała insulinooporność [17]. Wśród potencjalnych mechanizmów prowadzących do rozwoju insulinooporności pod wpływem TNF- α analizuje się udział tej cytokiny w zaburzeniach transdukcji sygnału insulinowego wewnątrz komórki [18]. W wielu typach komórek zaobserwowano, że przewlekła ekspozycja na TNF- α hamuje przekazywanie sygnałów insulinowych w komórce. Zaprezentowana w niniejszej pracy dodatnia korelacja sTNFR2 ze stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem insulinooporności IRI/G pozwala przypuszczać, że układ TNF- α można rozpatrywać jako czynnik patogenetyczny insulinooporności.

Otyłość niewątpliwie nasila stan zapalny. Przesłanki z wielu badań pozwalają traktować ją nie tylko jako magazyn tłuszczu, ale jako tkankę będącą źródłem wielu czynników biologicznych regulujących ogólnoustrojowy metabolizm. Aktywność wydzielnicza adipocytów obejmuje oprócz TNF- α między innymi interleukinę 6, składową C3 dopełniacza, inhibitor aktywatora plazminogenu czy adiponektynę [19–21]. Zarówno w ludzkich, jak i zwierzęcych modelach otyłości stwierdzono zwiększoną ekspresję TNF- α w tkance tłuszczowej [22]. Pośredni dowód na tezę, że adipocyty są istotnym miejscem produkcji TNF- α , potwierdzili autorzy niniejszej pracy, wykazując dodatnią korelację między procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a stężeniem TNF- α . Źródło tej cytokiny u otyłych chorych na nadciśnienie jest zatem prawdopodobnie dwojakie — aktywowane komórki śródbłonna oraz tłuszcz trzewny.

Wykazane przez autorów podwyższone stężenia sICAM 1 w obu grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną potwierdzają tezę o nasilonej reakcji zapalnej w nadciśnieniu tętniczym i zespole metabolicznym. Aktywacja śródbłonkowych adhezyn z grupy

nadrodziny immunoglobulin (ICAM-1 i VCAM-1) pozwala na interakcję krążących komórek — głównie monocytów — ze śródbłonkiem i jest uważana za jeden z elementów inicjujących aterogenezę. „Regulacja w górę” genów adhezyn powoduje wzmożoną ekspresję tych cząsteczek na błonach komórkowych i uwolnienie ich form rozpuszczalnych. Tak więc krążące adhezyny pośrednio służą jako wskaźnik ekspresji adhezyn błonowych, czyli wykładnik aktywacji śródbłonna [23]. Istnieją badania, w których dowiedziono wysokich stężeń sICAM-1 w dwóch podstawowych chorobach stanowiących o największym ryzyku wystąpienia miażdżycy — nadciśnieniu tętniczym i cukrzycy [24, 25]. Ferri i wsp. wykazali podwyższone stężenia ICAM-1, VCAM-1 i e-selektyny u osób z nadciśnieniem tętniczym, współistniejącą nietolerancją glukozy i dyslipidemią. Kiedy porównano stężenie badanych wskaźników w przebiegu izolowanych schorzeń, było ono istotnie niższe [26]. Ci sami autorzy potwierdzili także wyższe surowicze stężenie sICAM1 u osób otyłych w porównaniu ze szczupłymi [27]. Wykazano, że również dyslipidemia prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, dając w konsekwencji wzrost stężenia omawianej przez autorów sICAM1 [28]. Z kolei obserwowane podwyższone stężenia sTNFR2 u osób z nadciśnieniem i dyslipidemią w porównaniu z osobami zdrowymi można wiązać ze szczególnym powinowactwem małych gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL do glikacji i oksydacji. Cząsteczki te, charakterystyczne dla zespołu metabolicznego, są następnie pochłaniane przez makrofagi, czemu towarzyszy uwalnianie cytokin, między innymi TNF.

O największej aktywacji reakcji zapalnej w badanych podgrupach decydowała obecność cukrzycy. Może być to konsekwencją wielu różnych przyczyn. Przewlekła hiperglikemia nasila nieenzymatyczną glikację białek, prowadząc do powstania końcowych produktów glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*). Podobnie jak w wypadku *oxy*-LDL, ich pochłanianie przez makrofagi stymuluje produkcję między innymi Il-1 i TNF- α , a ten, jak wiadomo, jest stymulatorem ekspresji i sekrecji wielu innych cząsteczek, między innymi ICAM-1 [29, 30]. Hiperglikemia jest w ogromnym stopniu odpowiedzialna za dysfunkcję śródbłonna. Uważa się, że to właśnie reprezentujące wczesną aktywację endotelium podwyższone stężenia sICAM-1 i innych cząsteczek adhezyjnych mogą stanowić o zaawansowaniu powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy typu 2. Wśród licznych przyczyn progresji miażdżycy u chorych na cukrzycę należy także wymienić spowodowane hiperglikemią nasilenie stresu oksydacyjnego w komórkach oraz zwiększenie podatności prozakrzepowej [31]. Fakt niezwykle dużej progresji miażdżycy w przebiegu cukrzycy potwierdza choćby analiza danych badania *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT). Na

ich podstawie wykazano, że cukrzyca była najsilniejszym izolowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, mającym nawet większe znaczenie niż współistniejące dwa inne czynniki ryzyka (nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia czy palenie tytoniu) bez współistniejącej cukrzycy [32].

Zaobserwowane przez autorów nasilenie procesu zapalnego wraz ze wzrostem liczby zaburzeń wchodzących w skład zespołu metabolicznego potwierdzają spostrzeżenia z innych prób klinicznych. Dane z badania *Insulin-Resistance and Atherosclerosis Study* (IRAS) pokazały wyraźnie, że stężenia CRP u osób niechorujących na cukrzycę rosły liniowo wraz z liczbą klinicznych wykładników insulinooporności [33]. Podobny związek zauważono w trakcie analizy ponad 3 tysięcy chorych w ramach *Framingham Offspring Study* [34]. W prezentowanym badaniu nie uwzględniono oceny stężeń badanych cytokin w grupach chorych ze schorzeniami o przebiegu izolowanym. Niewątpliwie pozwoliłoby to na pełniejszą analizę przedstawianych zależności.

Wiele przesłanek przemawia za tym, że stan zapalny obserwowany w przebiegu zespołu oporności na insulinę przyczynia się do progresji miażdżycy.

Wnioski

1. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i innymi klinicznymi cechami zespołu insulinooporności charakteryzują się zwiększoną aktywnością procesu zapalnego.
2. Nasilenie procesu zapalnego u chorych z nadciśnieniem wzrasta wraz z liczbą współistniejących zaburzeń metabolicznych.
3. Cukrzyca jest prawdopodobnie najistotniejszym czynnikiem zwiększającym proces zapalny w tej grupie pacjentów.
4. Przewlekły proces zapalny powinien być rozpatrywany jako istotny element w rozwoju zmian miażdżycowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym metabolicznym.
5. Dodatnia korelacja sTNFR2 z insuliną oraz wskaźnikiem insulinooporności IRI/G stanowią podstawę do rozważenia znaczenia układu TNF- α w złożonej patogenezie insulinooporności u osób z otyłością.

Streszczenie

Wstęp Nadciśnienie tętnicze często współistnieje z zaburzeniami metabolicznymi. Wykazano, że za-

równo izolowanemu nadciśnieniu, jak i zespołowi oporności na insulinę towarzyszy stan zapalny, który prawdopodobnie jest odpowiedzialny za inicjację i progresję miażdżycy u tych chorych. Celem badania była analiza wybranych wskaźników procesu zapalnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącymi elementami zespołu metabolicznego oraz poszukiwanie zależności między nasileniem procesu zapalnego a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

Materiał i metody Badaniem objęto 44 chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowiącym jeden z elementów zespołu metabolicznego według kryteriów ATP III (grupa I) oraz 26 osób z nadciśnieniem tętniczym i jedną składową zespołu metabolicznego. Grupę kontrolną stanowiło 12 zdrowych ochotników. Oznaczono stężenia sTNFR2 oraz sICAM1, insuliny na czczo, obliczono wskaźnik insulinooporności IRI/G, wykonano pomiary antropometryczne oraz pomiar zawartości tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji.

Wyniki Osoby z badanych grup charakteryzowały się podwyższonymi stężeniami sTNFR2 oraz ICAM-1 w porównaniu grupą kontrolną. W grupie I stężenia obu tych parametrów były istotnie wyższe niż w grupie II. Otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią w porównaniu z pacjentami szczupłymi charakteryzowały wyższe wartości sICAM1 oraz sTNFR2. W grupie otyłych z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią oraz cukrzycą stwierdzono znamienne wyższe stężenia badanych cytokin niż u chorych o takim samym profilu metabolicznym bez współistniejącej cukrzycy. Wraz ze wzrostem liczby definiowanych elementów zespołu metabolicznego istotnie wzrastało stężenie sTNFR2 i sICAM1. W przypadku współistnienia cukrzycy typu 2 obserwowano znamienne najwyższe stężenia badanych cytokin. W grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością brzuszną bez cukrzycy wykazano dodatnią korelację między sTNFR2 a %FAT, insuliną i wskaźnikiem IRI/G.

Wnioski 1. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i innymi klinicznymi cechami zespołu insulinooporności charakteryzują się zwiększoną aktywnością procesu zapalnego. 2. Nasilenie procesu zapalnego u chorych z nadciśnieniem wzrasta wraz z liczbą współtowarzyszących zaburzeń metabolicznych. 3. Cukrzyca jest prawdopodobnie najistotniejszym czynnikiem zwiększającym proces zapalny w tej grupie pacjentów. 4. Przewlekły proces zapalny powinien być rozpatrywany jako istotny element w rozwoju zmian miażdżycowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym metabolicznym. Dodatnia korelacja sTNFR2 z insuliną oraz wskaźnikiem insulinooporności

IRI/G stanowią podstawę do rozważenia znaczenia układu TNF w złożonej patogenezie insulinoooporności u osób z otyłością.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, insulinoooporność, zapalenie, miażdżyca

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 3, strony 194–201.

Piśmiennictwo

1. Ford E., Giles W., Dietz W. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–399.
2. Czech A., Szczeklik-Kumala Z. Kliniczne i biochemiczne składniki zespołu metabolicznego w reprezentatywnej próbie populacji Warszawy. *Med. Metabol.* 2002; IV/4 (supl.): 26.
3. Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 473–486.
4. Landsberg L. Insulin sensitivity in the pathogenesis of hypertension and hypertensive complications. *Hypertension* 1996; 18: 337–346.
5. Hunt K., Resendes R., Williams K., Haffner S., Stern M. San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organisation metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251–1257.
6. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
7. Tamakoshi K., Yatsua H., Kondo T. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 443–449.
8. Pyorala M., Miettinen H., Halonen P., Laakso M., Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2000; 20: 538–544.
9. Mertens I., Van Gaal L. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes. Rev.* 2002; 3: 85–101.
10. Clausell N., Molossi S., Sett S., Rabinovitch M. In vivo blockade of tumor necrosis factor- α in cholesterol-fed rabbits after cardiac transplant inhibits acute coronary artery neointimal formation. *Circulation* 1994; 89: 2768–2779.
11. Niskanen L., Laaksonen D., Nyssönen K. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 1–7.
12. Malek A., Alper S., Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035–2042.
13. Liu Y., Liu T., McCarron R. i wsp. Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: 2125–2123.
14. Spiegelman B., Hotamisligil G. Through thick and thin: wasting, obesity, and TNF α . *Cell* 1993; 73: 625–627.
15. Strączkowski M., Kowalska I., Dzieńis-Strączkowska S. i wsp. Changes in tumor necrosis factor- α system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 145: 273–280.
16. Lang C., Dobrescu C. Sepsis-induced changes in vivo insulin action in diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: 301–308.
17. Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycaemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881–885.
18. Hotamisligil G., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M., Spiegelman B. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–668.
19. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F., Burrell M. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: 827–847.
20. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. i wsp. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 79–83.
21. Bogdański P., Kujawska-Łuczak M., Łącki J., Pupek-Musialik D. Ocena stężenia wybranych interleukin (4, 6, 10), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), insulinemii i leptynemii u otyłych hipertoniczków. *Pol. Merk. Lek.* 2003; 15: 347–351.
22. Hotamisligil G., Arner P., Caro J., Atkinson R., Spiegelman B. Increased adipose expression of tumor necrosis factor α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2409–2415.
23. Hillis G., Flapan A. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1988; 79: 429–431.
24. Fasching P., Waldhäusl W., Wagner O. Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM: potential mediators in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia* 1996; 39: 1242–1244.
25. Nagel T., Resnick N., Atkinson W., Dewey C.F., Gimbrone M. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 885–891.
26. Ferri C., Desideri G., Baldoncini R. Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 1998; 47: 660–667.
27. Ferri C., Desideri G., Valenti M. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999; 43: 568–573.
28. Hackman A., Abe Y., Insull W. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996; 93: 1334–1338.
29. Yan S., Schmidt A., Anderson G. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 9889–9897.
30. Esposito K., Nicoletti G., Giugliano D. Obesity, cytokines and endothelial dysfunction: a link for the raised cardiovascular risk associated with visceral obesity. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25: 646–649.
31. Baynes J. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405–412.
32. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
33. Festa A., D'Agostino R., Howard G., Mykkanen L., Tracy R.P., Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
34. Rutter M., Meigs J., Sullivan L., D'Agostino B., Wilson P. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 380–385.