

Małgorzata Dutkiewicz-Raczkowska, Bożenna Wocial,
Hanna Ignatowska-Świtalska, Hanna Berent,
Agnieszka Kuch-Wocial, Krystyna Kuczyńska, Maciej Kostrubiec

PRACA ORYGINALNA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Warszawie

Czy istnieje współzależność między stężeniem leptyny, układem współczulnym i masą lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w zależności od płci i wskaźnika masy ciała?

Is There a Relationship between Leptin Concentration, Sympathetic Nervous System and Left Ventricular Mass Index in Patients with Essential Hypertension According to Gender and Body Mass Index?

Summary

Background The aim of the study was to evaluate the relationship between plasma leptin, sympathetic nervous system, blood pressure and left ventricular mass index in patients with essential hypertension (EH) according to gender and BMI.

Material and methods The study included 46 patients (21F, 25M; mean age: $44,0 \pm 8,4$ yrs) with EH. Control group consisted of 37 volunteers (19F, 18M; mean age $40,8 \pm 9,8$ yrs). All subjects were divided into subgroups according to gender and BMI (<25>).

Concentration of plasma leptin (RIA), catecholamines (HPLC), NPY (RIA) and body fat percentage were determined in all subjects. In addition ECHO test was performed.

Results In patients with EH plasma leptin concentration was comparable to controls, but values were significantly higher in women and in overweight patients. Plasma NA concentration was significantly elevated in overweight EH patients. No difference in NPY concentration was found in none of com-


pared groups. LVMI was significantly higher in women with EH in comparison with controls, independently on body mass index. Multiple regression analysis indicated the relation between leptin and gender, BMI, age, systolic blood pressure and NA ($r^2 = 0,28, p < 0,0001$) in all investigated subjects, as well as between leptin and body fat % and NA in EH patients ($r^2 = 0,34, p < 0,001$). Multiple regression analysis indicated also the relation between leptin and LVMI, A and diastolic blood pressure ($r^2 = 0,54, p < 0,05$) in overweight EH men as well as between leptin and age, body fat % and LVMI in overweight EH women ($r^2 = 0,69, p < 0,05$)

Conclusion This study suggests that leptin may contribute to regulation of blood pressure through sympathetic nervous system and may have implication in pathogenesis of left ventricular hypertrophy.

key words: leptin, catecholamines, NPY, LVMI, essential hypertension

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 2, pages 91–97.

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Dutkiewicz-Raczkowska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego AM
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel./faks: (022) 658–35–77
e-mail: mracz@amwaw.edu.pl

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Leptyna, produkt genu *ob*, odkryty w 1994 roku przez Zhanga i wsp. [1], jest hormonem peptydowym syntetyzowanym głównie w tkance tłuszczowej oraz w mniejszym stopniu w mózgu, ścianie żołądka i łożysku. Działanie fizjologiczne tego hormonu polega na łączeniu się ze swoistymi receptorami błonowymi zlokalizowanymi głównie w obrębie podwzgórza i adipocytów. Mechanizmów kontrolujących stężenie leptyny we krwi dotychczas nie poznano całkowicie. W dostępnym piśmiennictwie wykazano, że leptyna zależy od płci i jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn [2–4]. Wiadomo również, że istotnym czynnikiem, który wpływa na jej stężenie, jest wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*).

W ostatnich latach wysunięto sugestię, że leptyna może odgrywać pewną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. W nielicznych badaniach klinicznych obserwowano zwiększone stężenie leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i korelację między leptyną i ciśnieniem tętniczym [5–8]. Stwierdzono także podwyższone stężenie leptyny u potomstwa chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [9]. W badaniach przeprowadzonych z udziałem ludzi wykazano działanie presyjne leptyny, któremu towarzyszył wzrost częstości akcji serca, świadczący pośrednio o wzmożonej aktywacji układu współczulnego [10, 11]. Wskazują na to również badania na zwierzętach, w których wykazano, że zarówno doraźne, jak i długotrwałe podawanie leptyny prowadzi do aktywacji układu współczulnego z równoczesnym wzrostem ciśnienia tętniczego [12–14]. Z dotychczasowych badań wynika, że leptyna ma również wpływ na zachowanie się neuropeptydu Y (NPY) we krwi. Jest to peptyd syntetyzowany w mózgu i w obwodowym układzie nerwowym, który między innymi bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego.

Leptyna oprócz możliwego wpływu na ciśnienie tętnicze ma również działanie uszkodzające ścianę naczyń. Wykazuje bowiem cechy właściwe czynnikom wzrostu, stymulując proliferację i migrację komórek mięśni gładkich aorty [15, 16], co może prowadzić między innymi do przerostu mięśnia sercowego, który jest częstym powikłaniem nadciśnienia tętniczego.

Celem poniższej pracy była ocena współzależności między stężeniem leptyny, katecholamin, NPY, ciśnieniem tętniczym i masą lewej komory serca (LVM, *left ventricular mass*) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w zależności od płci i BMI.

Materiał i metody

Materiał badany obejmował 46 chorych w wieku 23–65 lat (śr. $44,0 \pm 8,4$ roku), w tym 25 mężczyzn i 21 kobiet z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym rozpoznany zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na podstawie 3 niezależnych pomiarów ciśnienia tętniczego, których wartości przekraczały 140/90 mm Hg. Na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań biochemicznych i metod lokalizacyjnych u wszystkich chorych wyłączone wtórne postaci nadciśnienia tętniczego. Z badań wyłączone również pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca i niewydolność nerek. Chorzy przez okres 2 tygodni poprzedzających badanie nie otrzymywali leków, które mogłyby wpłynąć na oznaczane parametry. Grupę kontrolną stanowiło 37 zdrowych ochotników w wieku 27–64 lat (śr. $40,8 \pm 9,8$ roku), w tym 18 mężczyzn i 19 kobiet.

U wszystkich badanych oznaczano we krwi stężenie leptyny, noradrenaliny (NA), adrenaliny (A) i NPY. Krew do oznaczeń biochemicznych pobierano na czczo, w godzinach rannych, w pozycji siedzącej, po założeniu kaniuli typu *venflon*. Po pobraniu krwi u wszystkich badanych wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego, badanie echokardiograficzne oraz określano odsetek tłuszczu w organizmie. Badania wykonywano w warunkach ambulatoryjnych.

Przy analizie wyników badanych podzielono na grupy w zależności od BMI, który obliczano według wzoru: masa ciała [kg]/wzrost [m]². Jako kryterium podziału przyjęto arbitralnie wartość BMI ≤ 25 , odpowiadającą normalnej masie ciała, zaś badani z wartościami BMI > 25 , stanowili grupę z nadwagą.

Stężenie leptyny we krwi oznaczano metodą RIA przy użyciu zestawów firmy Linco Research Inc. Zmienność wewnątrz- i międzyseryjna wynosiła odpowiednio 8,3% i 6,2% dla wartości średniej 4,9 ng/ml i 4,7 ng/ml oraz 3% dla wartości średniej 15,7 ng/ml. Stężenie NA i A we krwi oznaczano metodą HPLC przy użyciu systemu firmy Bio-Rad z detektorem elektrochemicznym. Współczynniki zmienności wewnątrz- i międzyseryjnej wynosiły odpowiednio 3,4% i 2,8% dla NA oraz 5,3% i 4,7% dla A. Stężenie NPY oznaczano metodą RIA, stosując znakowany ¹²⁵J-NPY firmy Amersham-LKB, oraz standard i przeciwciąło firmy Peninsula. Współczynniki zmienności wewnątrz- i międzyseryjnej metody wynosiły 8% i 14%. Odsetek tłuszczu określano przy użyciu analizatora firmy MALTRON. Pomiar echokardiograficzny wykonywano według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Echokar-

diograficznego (ASE, *American Society of Echocardiography*). Wskaźnik masy lewej komory serca wyliczono według wzoru:

$$LVMI = 0,8 \times 1,04 \times [(LVDD + IVSD + PWD) - LVDD] + 0,6 [g]$$

gdzie: LVDD — wymiar późnorozkurczowy lewej komory serca, IVSD — grubość przegrody międzykomorowej, PWD — grubość tylnej ściany lewej komory, LVMI — wskaźnik masy lewej komory $LVMI = LVM/BSA$, gdzie BSA — powierzchnia ciała.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy użyciu testów t-Studenta i Wilcozona. Wartości oznaczanych parametrów przedstawiono w postaci wartości średnich \pm SD dla wyników charakteryzujących się normalnym rozkładem lub w postaci mediany przy rozkładzie różnym od normalnego. Współczynniki korelacji obliczono metodą Spearmana u wszystkich 83 badanych, a ponadto w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym ($n = 46$), w grupie kontrolnej ($n = 37$), jak również we wszystkich podgrupach uwzględniających płeć i BMI. W celu określenia siły związku między stężeniem leptyny we krwi i pozostałymi parametrami zastosowano metodę regresji logistycznej. Za poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

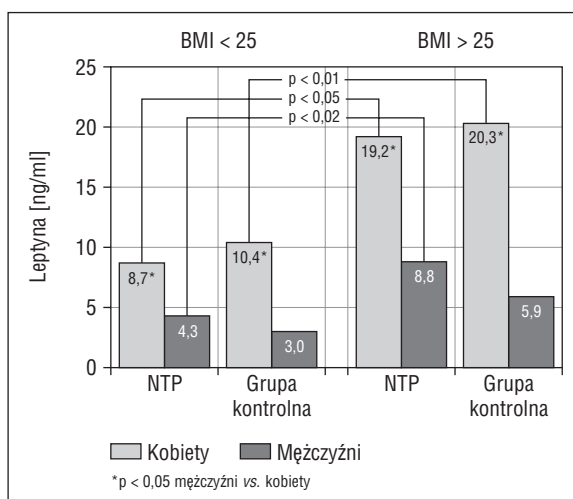
Charakterystykę kliniczną badanych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i z grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli I. Porównywane grupy nie różniły się znacząco pod względem wieku.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i grupy kontrolnej z uwzględnieniem podziału na płeć i wskaźnik masy ciała (BMI)

Table I. Clinical characteristics of investigated patients with essential hypertension and control group according to gender and body mass index (BMI)

	Nadciśnienie tętnicze pierwotne				Grupa kontrolna			
	Kobiety		Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni	
	BMI \leq 25 n = 8	BMI > 25 n = 13	BMI \leq 25 n = 8	BMI > 25 n = 17	BMI \leq 25 n = 10	BMI > 25 n = 9	BMI \leq 25 n = 9	BMI > 25 n = 9
Wiek	46,0 \pm 7,8	44,4 \pm 7,1	38,5 \pm 14,0	45,4 \pm 5,6	40,6 \pm 10,8	38,3 \pm 8,2	39,4 \pm 9,8	44,8 \pm 10,5
BMI	22,1 \pm 2,2	30,9 \pm 2,1	23,2 \pm 1,7	29,8 \pm 2,0	22,7 \pm 1,8	28,9 \pm 2,7	23,4 \pm 2,0	29,9 \pm 3,4
Odsetek tłuszczu	29,9 \pm 9,1	42,3 \pm 10,9	29,0 \pm 7,9	33,6 \pm 4,7	31,5 \pm 5,4	36,5 \pm 6,5	27,7 \pm 9,4	35,2 \pm 5,8
SBP	143,2 \pm 21,4	150,2 \pm 12,0	158,0 \pm 20,0	144,8 \pm 11,6	113,2 \pm 18,2	120,0 \pm 8,9	123,3 \pm 9,5	123,8 \pm 9,5
DBP	93,3 \pm 14,9	94,7 \pm 13,8	89,0 \pm 10,5	94,3 \pm 7,8	73,3 \pm 10,3	73,1 \pm 7,0	78,9 \pm 6,4	78,8 \pm 6,4

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

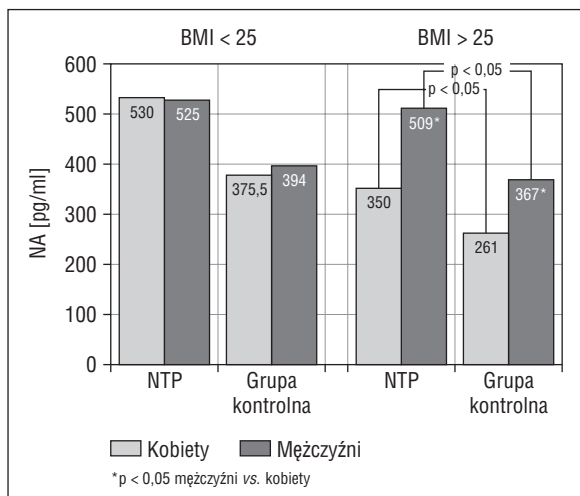


Rycina 1. Stężenie leptyny we krwi (wyrażone za pomocą mediany) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem płci i wskaźnika masy ciała (BMI)

Figure 1. Plasma leptin concentration (as a median value) in patients with essential hypertension and in control group according to gender and body mass index (BMI)

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym z $BMI > 25$ i w grupie kontrolnej mężczyzn z $BMI > 25$ ($p < 0,05$) odsetek tłuszczu był istotnie wyższy w porównaniu z grupami z prawidłową masą ciała. Wartości ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego były znacząco wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano znaczących różnic w wartościach ciśnienia tętniczego między grupami kobiet i mężczyzn, jak również między odpowiednimi grupami z nadwagą i prawidłową masą ciała.

Na rycinie 1 przedstawiono stężenie leptyny we krwi u osób w badanych grupach w zależności od



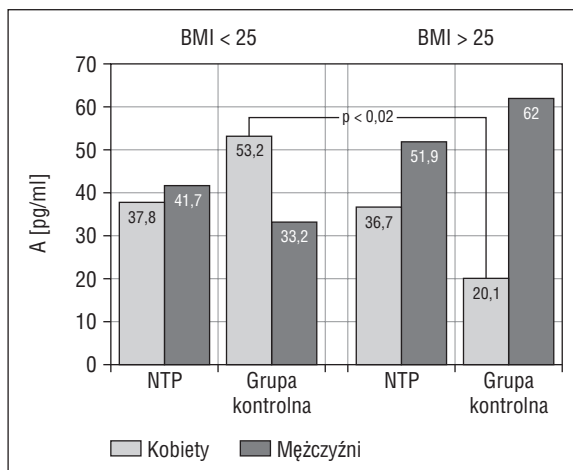
Rycina 2. Stężenie noradrenaliny (NA) we krwi (wyrażone za pomocą mediany) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem płci i wskaźnika masy ciała (BMI)

Figure 2. Plasma noradrenaline (NA) concentration (as a median value) in patients with essential hypertension and in control group according to gender and body mass index (BMI)

płci i BMI. Stężenie leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nie różniło się od wartości stwierdzanych w odpowiadających podgrupach kontrolnych. W grupach kobiet z BMI > 25 zarówno z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, jak i w grupie kontrolnej stwierdzono znamienne wyższe stężenie leptyny w stosunku do kobiet z BMI < 25. Stężenie leptyny u kobiet było również istotnie wyższe niż u mężczyzn w odpowiadających badanych grupach. W grupie mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i nadwagą stężenie leptyny było znamienne wyższe w porównaniu z grupą osób z prawidłową masą ciała.

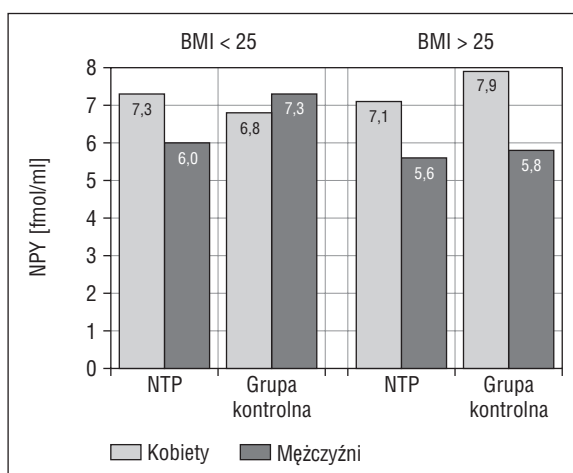
Stężenie NA w badanych grupach przedstawiono na rycinie 2. W grupie z nadwagą stężenie NA u chorych kobiet i mężczyzn było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Stężenie A (ryc. 3) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nie różniło się znamienne w porównaniu z grupą kontrolną. W badanych grupach nie wykazano różnic w stężeniu NPY (ryc. 4) u chorych w porównaniu z grupą kontrolną, jak również u osób z wysokimi i niskimi wartościami BMI. Wskaźnik masy lewej komory serca był znamienne wyższy u kobiet z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$) niezależnie od BMI (ryc. 5).

W całej grupie badanych ($n = 83$) wykazano znamienne korelację leptyny z płcią, BMI i odsetkiem tłuszczu, odpowiednio: $r = 0,53$, $p < 0,001$; $r = 0,41$, $p < 0,005$ i $r = 0,51$, $p < 0,001$. W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wy-



Rycina 3. Stężenie adrenaliny (A) we krwi (wyrażone za pomocą mediany) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem płci i wskaźnika masy ciała (BMI)

Figure 3. Plasma adrenaline (A) concentration (as a median value) in patients with essential hypertension and in control group according to gender and body mass index (BMI)

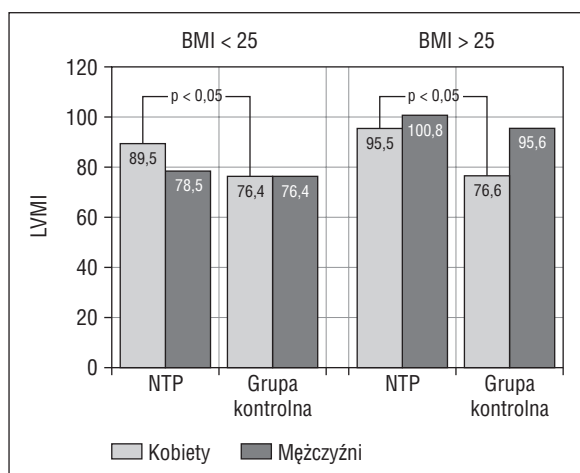


Rycina 4. Stężenie neuropeptydu Y (NPY) we krwi (wyrażone za pomocą mediany) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem płci i wskaźnika masy ciała (BMI)

Figure 4. Plasma neuropeptide Y (NPY) concentration (as a median value) in patients with essential hypertension and in control group according to gender and body mass index (BMI)

kazano znamienne korelację leptyny z płcią, BMI i odsetkiem tłuszczu, odpowiednio: $r = 0,55$, $p < 0,005$; $r = 0,40$, $p < 0,05$ i $r = 0,68$, $p < 0,001$. W grupie kontrolnej obserwowano znamienne korelację jedynie z płcią.

Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała w całej grupie ($n = 83$) związek między leptyną a płcią, BMI, wiekiem, ciśnieniem skurczowym i NA ($r^2 = 0,28$,



Rycina 5. Indeks masy lewej komory serca (LVMI) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem płci i wskaźnika masy ciała (BMI)

Figure 5. Left ventricular mass index (LVMI) in patients with essential hypertension and in control group according to gender and body mass index (BMI)

$p < 0,0001$). U kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym analiza regresji wykazała związek między leptyną a odsetkiem tłuszczu i NA ($r^2 = 0,34$, $p < 0,001$), a u kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej — między leptyną a NA i A ($r^2 = 0,19$, $p < 0,05$).

U chorych mężczyzn z nadwagą analiza regresji wykazała związek między leptyną a LVMI, A i ciśnieniem rozkurczowym ($r^2 = 0,54$, $p < 0,05$), natomiast u chorych kobiet z nadwagą — z wiekiem, odsetkiem tłuszczu i LVMI ($r^2 = 0,69$, $p < 0,05$).

Dyskusja

W ostatnich latach sugeruje się udział leptyny w regulacji ciśnienia tętniczego [17], jednakże mechanizmu tego zjawiska do tej pory jednoznacznie nie wyjaśniono. W nielicznych badaniach klinicznych obserwowano zwiększone stężenie leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i wykazano dodatnią korelację między jej stężeniem a ciśnieniem tętniczym [5–7, 10]. Niektórzy autorzy stwierdzili podwyższone stężenie leptyny jedynie u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [18], a jeszcze inni wykazali prawidłowe jej stężenie u tych chorych [19]. Obserwowana rozbieżność wyników w przytoczonych powyżej badaniach może zależeć między innymi od niejednorodności badanych grup, różnego czasu trwania nadciśnienia oraz od ewentualnego stosowania leczenia hipotensyjnego u części chorych.

W niniejszej pracy nie wykazano podwyższonego stężenia tego hormonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn w porównaniu z odpowiednio dobranymi pod względem BMI grupami kontrolnymi. Należy jednak zaznaczyć, że stężenie leptyny we wszystkich badanych grupach z BMI powyżej 25 było wyższe niż u badanych z BMI poniżej 25. Zarówno kobiety z nadwagą, jak i szczupłe miały wyższe stężenie leptyny w porównaniu do odpowiednich grup badanych mężczyzn. Jak wynika z badań własnych, jak również z badań innych autorów stężenie leptyny koreluje istotnie z odsetkiem tłuszczu, BMI i płcią. Wykazano, że ekspresja mRNA dla genu leptyny u ludzi otyłych jest zwiększona w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [20]. Badania oparte na doświadczeniach *in vivo* wyraźnie wskazują, że estrogeny mogą być między innymi odpowiedzialne za związane z płcią różnice w wartościach stężenia leptyny [21].

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach przemawiają za wpływem leptyny na ciśnienie tętnicze poprzez aktywację układu współczulnego. Wykazano bowiem, że długotrwałe dożylnie podawanie leptyny i bezpośrednio do komórek mózgowych szczurom doświadczalnym zwiększa ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca [13, 22]. Ponadto stwierdzono, że leptyna zwiększa aktywność włókien współczulnych, unerwiających między innymi brunatną tkankę tłuszczową [23].

W niniejszej pracy wykazano zwiększoną aktywność układu współczulnego, wyrażoną wzrostem stężenia noradrenaliny we krwi u kobiet i mężczyzn z nadwagą oraz ze współistniejącym nadciśnieniem w porównaniu z odpowiednimi grupami kontrolnymi, pomimo braku takich różnic w stężeniu leptyny. W żadnej z badanych grup nie obserwowano prostej zależności między tymi parametrami. Natomiast wieloczynnikowa analiza regresji z leptyną jako zmienną niezależną wykazała u wszystkich badanych, zarówno zdrowych jak i chorych, związek między leptyną, płcią, BMI, wiekiem, ciśnieniem skurczowym i NA. Związek leptyny z noradrenaliną obserwowano również w całej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, co może przemawiać za udziałem leptyny w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez układ współczulny. Warto dodać, że Takekoshi i wsp. [24] w badaniach na hodowlach komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy wykazali, że leptyna bezpośrednio stymuluje zarówno syntezę, jak i uwalnianie katecholamin poprzez wzrost aktywności hydroksylazy tyrozyny.

Badania eksperymentalne wskazują, że interakcja między leptyną i aktywnością współczulną jest zło-

zona i może ona również polegać na hamującym wpływie noradrenaliny na leptynę. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca jasny, ale prawdopodobnie polega na aktywacji białkowej kinazy A, mającej wpływ na ekspresję genu leptyny, co wykazano w badaniach na hodowlach 3T3-L1 adipocytów [25]. Być może obserwowana w niniejszej pracy zwiększona aktywność współczulna w grupie chorych z nadwagą i naciśnieniem tętniczym pierwotnym mogła być przynajmniej w części odpowiedzialna za brak różnic w stężeniu leptyny w stosunku do osób bez naciśnienia.

W niniejszej pracy oceniano również stężenie NPY, z uwagi na istnienie silnego związku między leptyną i NPY w centralnym układzie nerwowym. Leptyna, działając na NPY w podwzgórzu, hamuje jego syntezę i uwalnianie lub modyfikuje jego wiązanie z receptorem [26]. Neuropeptyd Y jest uwalniany do krążenia z zakończeń nerwów współczulnych zarówno centralnych, jak i obwodowych. W zależności od miejsca działania NPY wykazuje właściwości presyjne lub hipotensyjne. Istnieje więc możliwość udziału tego peptydu w patogenezie naciśnienia tętniczego, tym bardziej że jest on uwalniany z zakończeń nerwowych razem z noradrenaliną i angiotensyną II [27, 28]. W niniejszej pracy nie obserwowano różnic w stężeniu NPY ani istotnych korelacji między jego stężeniem i stężeniem leptyny w żadnej z badanych grup. Nie można jednak wykluczyć interakcji tych dwóch peptydów na poziomie podwzgórza.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że leptyna stymuluje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich aorty [15,16] i tym samym może prowadzić do przebudowy ściany naczyniowej, co jest ważnym procesem uczestniczącym w patogenezie naciśnienia tętniczego i związanych z nim powikłań. W niniejszej pracy stwierdzono zwiększoną LVM tylko u kobiet z naciśnieniem tętniczym pierwotnym, niezależnie od BMI, w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną.

Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała związek między stężeniem leptyny i LVM u mężczyzn i u kobiet z naciśnieniem tętniczym pierwotnym i BMI powyżej 25. Fakt ten potwierdza wcześniejsze doniesienia wskazujące, że leptyna może być dodatkowym czynnikiem hormonalnym, mogącym wpływać na przerost mięśnia sercowego u osób z naciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Reasumując, należy stwierdzić, że chociaż nie wykazano istotnych różnic w stężeniu leptyny u chorych z naciśnieniem tętniczym pierwotnym i silnych związków między leptyną i wykładnikami układu współczulnego, nie można jednak wykluczyć jej udziału w patogenezie naciśnienia tętniczego poprzez ten mechanizm.

Wnioski

1. U badanych chorych stężenie leptyny we krwi zależy od masy ciała i płci, a nie od współistniejącego naciśnienia tętniczego.

2. Wykazany związek między leptyną a noradrenaliną i skurczowym ciśnieniem tętniczym może sugerować jej udział w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez układ współczulny.

3. W obecnych badaniach nie wykazano współzależności pomiędzy stężeniem leptyny i NPY we krwi.

4. Związek leptyny z LVM serca u osób z nadwagą i naciśnieniem tętniczym sugeruje, że może być ona dodatkowym, niezależnym czynnikiem uczestniczącym w patogenezie przerostu lewej komory serca.

Streszczenie

Wstęp Celem niniejszej pracy była ocena współzależności między stężeniem leptyny a układem współczulnym, ciśnieniem tętniczym i masą lewej komory serca u chorych z naciśnieniem tętniczym pierwotnym w zależności od płci i wskaźnika masy ciała (BMI).

Materiał i metody Badaniem objęto 46 chorych (21K, 25M; śr. wiek $44,0 \pm 8,4$ roku), z naciśnieniem tętniczym pierwotnym. Grupę kontrolną stanowiło 37 ochotników (19K, 18M; śr. wiek $40,8 \pm 9,8$ roku). Badanych podzielono na grupy w zależności od płci i BMI (poniżej i powyżej 25).

U wszystkich badanych oznaczano stężenie leptyny (RIA), noradrenaliny (NA) i adrenaliny (A) (HPLC) oraz NPY (RIA) we krwi; mierzono odsetek tkanki tłuszczowej i wykonywano badanie echokardiograficzne.

Wyniki U chorych z naciśnieniem tętniczym pierwotnym stężenie leptyny było podobne jak u osób bez naciśnienia w porównywalnych grupach kontrolnych, było natomiast znamienne wyższe u kobiet i u osób z nadwagą. Stężenie NA było istotnie wyższe u chorych z nadwagą. W badanych grupach nie wykazano różnic w stężeniu NPY, bez względu na płeć i BMI. Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI) był znamienne wyższy u kobiet z naciśnieniem tętniczym pierwotnym w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od BMI.

Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała w całej grupie badanych ($n = 83$) związek między leptyną a płcią, BMI, wiekiem, ciśnieniem skurczowym i NA ($r^2 = 0,28$, $p < 0,0001$), a u kobiet i mężczyzn z naciśnieniem tętniczym pierwotnym — związek między leptyną a odsetkiem tłuszczu i NA ($r^2 = 0,34$, $p < 0,001$). U chorych mężczyzn z nadwagą analiza

regresji wykazała związek między leptyną a LVMI i ciśnieniem rozkurczowym (DBP), natomiast u chorych kobiet z nadwagą — z wiekiem, odsetkiem tłuszczu i LVMI.

Wnioski Uzyskane wyniki mogą sugerować udział leptyny w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez układ współczulny, jak również w patogenezie przerostu masy lewej komory serca.

słowa kluczowe: leptyna, katecholaminy, NPY, wskaźnik masy lewej komory serca, nadciśnienie tętnicze pierwotne

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 2, strony 91–97.

Piśmiennictwo

- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold E., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Vettor R., De Pergola G., Pagano C., Englaro P., Laudadio E., Giorgino F. i wsp. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 1016–1024.
- Casabiell X., Pinciro V., Peino R., Lage M., Camina J., Vallejo L.G. i wsp. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2149–2155.
- Licino J., Negrao A.B., Mantzoros C., Kaklamani V., Wong M-L., Bongiorno P.B. i wsp. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 4140–4147.
- Agata J., Masuda A., Higashiura K., Murakami H., Miyazaki Y., Shimamoto K. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1171–1174.
- Masuo K., Mikami H., Itoh M., Ogihara T., Tuck M.L. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens. Res.* 2000; 23: 303–310.
- Hirose H., Saito I., Tsujioka M., Mori M., Kawabe H., Saruta T. The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J. Hypertens.* 1998; 16: 2007–2012.
- Kokot F., Ulman I., Więcek A., Irzyniec T., Ulman J. Czy leptyna oraz neuropeptyd Y uczestniczą w regulacji ciśnienia tętniczego u zdrowych kobiet ciężarnych oraz u ciężarnych z EPT-gestozą? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 1999; 5: 385–390.
- Makris T.K., Stavroulakis G.K., Krespi P.G., Hatzizacharias A.N., Kyriaki D.K., Chronakis E.V. i wsp. Elevated plasma immunoreactive leptin levels preexist in healthy offspring of patients with essential hypertension. *Am. Heart J.* 1999; 138: 922–925.
- Suter P.M., Locher R., Hasler E., Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1305–1311.
- Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L., Kato M., Accurso V., Palatini P. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 245–249.
- Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.
- Dunbar J.C., Hu Y., Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 2040–2043.
- Matsumura K., Abe I., Tsuchihashi T., Fujishima M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am. J. Physiol.* 2000; 278: R1314–1320.
- Bouloumie A., Drexler H.C.A., Lafontan M., Busse R. Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis. *Circ. Res.* 1998; 83: 1059–1066.
- Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C., Garcia-Cardena G., Papapetropoulos A., Sessa W.C. i wsp. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683–1686.
- Adamczak M., Więcek A., Kokot F. Czy leptyna uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 1: 52–58.
- Sheu W.H-H., Lee W-J., Chen Y-T. High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1289–1295.
- Stejskal D., Rlzzicka V., Horalak D., Jedelska L., Bartek J., Oral I. Leptinemia in individuals with hypertension. *Vnitr. Lek.* 1999; 45: 206–209.
- Lonnquist F., Arner P., Nordford L., Schalling M. Overexpression of the obese (OB) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Med.* 1995; 1: 950–953.
- Shimizu H., Shimomura Y., Nakanishi Y., Futawatari T., Ohtani K., Sato N. i wsp. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J. Endocrinol.* 1997; 154: 285–292.
- Casto R.M., VanNess J.M., Overton J.M. Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci. Lett.* 1998; 246: 29–32.
- Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivit W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
- Takekoshi K., Motooka M., Isobe K., Nomura F., Manmoku T., Ishii K. i wsp. Leptin directly stimulates catecholamine secretion and synthesis in cultured porcine adrenal medullary chromaffin cells. *Biochem. Biophys. Res. Communis.* 1999; 261: 426–431.
- Kosaki A., Yamada K., Kuzuya H. Reduced expression of the leptin gene (ob.) by catecholamine through a G(S) protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 1996; 45: 1744–1749.
- Stephens T.W., Basinski M., Bristow P.K., Bue-Valleskey J.M., Burgett S.G., Craft L. i wsp. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530–532.
- Wocial B., Ignatowska-Świtalska H., Pruszczyk P., Jędrusik P., Januszewicz A., Łapiński M. i wsp. Plasma neuropeptide Y and catecholamines in women and men with essential hypertension. *Blood Pressure* 1995; 4: 143–147.
- Żukowska-Grójec Z., Wahlstedt C. Origin and actions of neuropeptide Y in the cardiovascular system W: Colmers W.F., Wahlstedt C. (red.) *The biology of neuropeptide Y and related peptides.* Humana Press. New Jersey 1993, 315–388.