

Czy leptyna i noradrenalina uczestniczą w kształtowaniu nadciśnienia tętniczego u osób otyłych?

Do Leptin and Norepinephrine Influence Hypertension in Obese Individuals?

Summary

Background Obesity is commonly associated with hypertension, diabetes type 2, dyslipidaemia and other components of polymetabolic syndrome. There are several factors influencing the development of obesity, the activity of sympathetic nervous system belongs to the most important. Leptin, the newly discovered hormone, produced by adipose tissue, responsible for regulation of food intake, plays role also in the regulation of cardiovascular system and blood pressure. The aim of the study was an attempt of answering the question whether and in what degree obese subjects differ from obese hypertensives due to metabolic parameters, including leptinaemia and norepinephrinaemia, and whether those hormones play their role in forming hypertension in those patients.

Methods We examined 30 obese patients with mild to moderate hypertension — group 1 (17F:13M, mean age $49,0 \pm 8,13$) and 25 obese patients without hypertension — group 2 (15F:10M, mean age $46,7 \pm 9,81$). We measured BMI, WHR and amounts of relative (% FAT) and absolute (kg FAT) adipose tissue by the bioimpedance analysis. We also measured the following fasting parameters: glycaemia, insulinaemia, leptinaemia, lipidaemia, concentrations of norepinephrine. Insulin resistance was counted as a quotient of fasting insulinaemia to glycaemia (IRI/G).

Results We found significantly higher values of WHR, insulinaemia, IRI/G, leptinaemia (border-line significance), concentrations of total cholesterol and LDL-cholesterol in group

1. We found several positive correlations in group 1: between leptin and BMI ($p < 0,05$; $r = 0,75$), WHR ($p < 0,02$; $r = 0,40$), kg FAT ($p < 0,001$; $r = 0,71$), % FAT ($p < 0,007$; $r = 0,49$), DBP ($p < 0,05$; $r = 0,41$), HR ($p < 0,05$; $r = 0,35$), insulinaemia ($p < 0,05$; $r = 0,35$), IRI/G ($p < 0,05$; $r = 0,39$). We also found negative correlation between plasma leptin and norepinephrine ($p < 0,05$; $r = -0,60$) in this group. In the group with isolated obesity (group 2) we found the following positive correlations: between leptin and BMI ($p < 0,05$; $r = 0,74$), kg FAT ($p < 0,001$; $r = 0,45$), % FAT ($p < 0,005$; $r = 0,45$), HR ($p < 0,05$; $r = 0,36$). The negative correlation was found between plasma leptin and norepinephrine ($p < 0,05$; $r = -0,66$).

Conclusions 1. Concentrations of norepinephrine and heart rate were within the normal ranges and did not differ significantly in both analyzed groups. 2. Positive correlation between leptin and diastolic blood pressure, heart rate, insulinaemia, WHR in obese hypertensives is consistent with the hypothesis suggesting the role of leptin in the development of primary hypertension. 3. The negative correlation between leptin and norepinephrine concentrations in hyperleptinaemic subjects suggests that decreased activity of sympathetic nervous system may explain the development of obesity.

key words: leptin, norepinephrine, obesity, hypertension, sympathetic nervous system

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 2, pages 89–96.

Adres do korespondencji:
lek. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel./faks: (061) 843–64–67

Wstęp

Rozwój cywilizacyjny przyczynił się do coraz częstszego pojawiania się otyłości. Zaobserwowano, że otyłości często towarzyszy występowanie nadciśnienia tętniczego [1]. Pojedyncze obserwacje potwierdziły wyniki wielośrodkowych badań epidemiologicznych, takich jak badania *Framingham* [2] czy *Etude Prospective Parisienne* [3]. Wśród mechanizmów prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego ważną rolę przypisuje się wzmożonej aktywności układu współczulnego [4] oraz hiperinsulinemii [5] i insulinooporności [6, 7]. Istnieje wiele prac potwierdzających kluczową rolę tych mechanizmów w powstawaniu nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością [8]. Nie ustalono jednoznacznie, czy w nadciśnieniu tętniczym zwiększa się stężenie noradrenaliny we krwi lub jej wydalanie z moczem [9]. Zastosowanie nowoczesnych metod oceny aktywności układu współczulnego, takich jak mikro-neurografia, nie pozwoliło odpowiedzieć na pytanie, czy w nadciśnieniu tętniczym aktywność tego układu się zwiększa [10].

Otyłość jest wynikiem zaburzenia równowagi pomiędzy ilością energii dostarczonej do organizmu w postaci pokarmu, a ilością energii zużytej na procesy metaboliczne oraz wydatek energetyczny. W ostatnich latach wzrosło spożycie wysokoenergetycznych pokarmów zawierających cukry proste i tłuszcze, a ich nadmierne spożycie jest przyczyną powstawania otyłości i narastania hiperinsulinemii. Hiperinsulinemia, poprzez działanie na ośrodkowy układ nerwowy, stymuluje aktywność współczulnego układu nerwowego i prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Dotychczas panowało przekonanie, że tkanka tłuszczowa spełnia jedynie rolę spichrzeniową. Ostatnie odkrycia udowodniły, że tkanka tłuszczowa jest także gruczołem wydzielania wewnętrznego, adipocyty wydzielają bowiem substancje o charakterze hormonalnym. Do takich substancji należy leptyna [11]. Receptory leptyny rozmieszczone są nie tylko w tkance tłuszczowej, ale także w regionach ośrodkowego układu nerwowego odpowiedzialnych za regulację czynności układu sercowo-naczyniowego [12]. W zwierzęcych modelach doświadczalnych badano wpływ infuzji leptyny podanej w bolusie oraz w infuzji ciągłej. Stwierdzono, że jednorazowe podanie leptyny w dużej dawce powoduje wzrost sympatycznego pobudzenia wokół brunatnej tkanki tłuszczowej, nerek i nadnerczy [13]. Ciągła infuzja leptyny powoduje stałe pobudzanie receptorów odpowiedzialnych za regulację układu sercowo-naczyniowego i w efekcie wzrost ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca [14]. Leptyna posiada również receptory w endotelium naczyń i jej

stałe utrzymujące się podwyższone stężenia pobudzają angiogenezę [15, 16].

Celem pracy było porównanie stężeń leptyny, noradrenaliny oraz wybranych parametrów metabolicznych i antropometrycznych u pacjentów z izolowaną otyłością oraz z otyłością i nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Zgodę na prowadzenie badań wydała Terenowa Komisja Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badaniami objęto dwie grupy chorych. Pierwszą grupę (grupa 1.) stanowiło 30 chorych otyłych z łagodnym i umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w tym 17 kobiet. Grupę drugą (grupa 2.) stanowiło 25 pacjentów z izolowaną otyłością, w tym 15 kobiet. Do grupy 1. włączono chorych, którzy nie otrzymywali do tej pory leków hipotensyjnych. Z badań wykluczono osoby z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, takimi jak cukrzyca oraz upośledzona tolerancja glukozy, stwierdzonymi na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy oraz z chorobą niedokrwienną serca, potwierdzoną w spoczynkowym lub wysiłkowym elektrokardiogramie. Pacjenci zakwalifikowani do analizowanych grup wykazywali prawidłowe wartości przesączania kłębuszkowego mierzonego wielkością klirensu kreatyniny. Charakterystykę obydwu grup przedstawia tabela I.

Wartości ciśnienia tętniczego określono jako średnią z trzech pomiarów wykonanych za pomocą manometru rtęciowego w pozycji siedzącej po 10-minutowym odpoczynku. W tych samych warunkach obliczono częstość pracy serca (HR — *heart rate*).

U każdego chorego określono wskaźnik masy ciała (BMI — *body mass index*) według wzoru: $BMI = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost}^2 [\text{m}^2]$ oraz wskaźnik talia-biodro (WHR — *waist-to-hip ratio*) jako iloraz obwodu w talii [cm] i najszerszego obwodu w bio-

Tabela I Charakterystyka badanych grup
Table I Characteristics of studied groups

	Grupa 1. x ± SD	Grupa 2. x ± SD	p
Wiek (lata)	49,0 ± 8,13	46,7 ± 9,81	NS
BMI [kg/m ²]	40,2 ± 6,7	38,5 ± 3,97	NS
SBP [mm Hg]	142,0 ± 14,6	126,7 ± 10,8	< 0,05
DBP [mm Hg]	93,9 ± 9,6	80,6 ± 7,05	< 0,05

BMI — wskaźnik masy ciała, SBP — ciśnienie tętnicze skurczowe, DBP — ciśnienie tętnicze rozkurczowe, grupa 1. — osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym, grupa 2. — osoby z izolowaną otyłością. Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe

drach [cm], przyjmując za wskaźnik otyłości typu wisceralnego wartość $\geq 1,0$ dla mężczyzn i $\geq 0,85$ dla kobiet. Stosując aparat do pomiaru impedancji bioelektrycznej (*Bodystat 1500, Bodystat Limited, Anglia*), określono względną (% FAT) i bezwzględną (kg FAT) zawartość tkanki tłuszczowej w ustroju. Zasada pomiaru polega na wykorzystaniu różnicy w przewodnictwie prądu elektrycznego wody i tkanki tłuszczowej. Badanie to wykonywano po nocnym wypoczynku, na czczo, w dniu poprzedzającym badanie aktywność fizyczną ograniczono do minimum, tak aby zredukować ewentualne straty wody w ustroju, które mogłyby wpłynąć na wynik pomiaru.

Materiał do oznaczeń biochemicznych (krew żylna) pobrano w godzinach rannych od pacjentów pozostających na czczo przez 14 h przed badaniem. Metodami enzymatycznymi oznaczono parametry gospodarki lipidowej — stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL (LDL), cholesterolu frakcji HDL (HDL), trójglicerydów (TG), korzystając z komercyjnych zestawów diagnostycznych. Oznaczono także stężenia leptyny (metoda RIA, *Linco Research, Stany Zjednoczone*), insuliny (metoda RIA, ORiPI, Świerk), glukozy. Jako miarę insulinooporności przyjęto wskaźnik IRI/G (iloraz insulinemii i glikemii na czczo). Krew do oznaczeń noradrenaliny pobrano po 30-minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej, z założonego wcześniej dostępu dożylnego (metoda RIA, IBL, Niemcy).

Do oceny statystycznej zmiennych niezależnych użyto testu Manna-Whitneya, do określenia zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji Spearmana (R).

Wyniki

Porównanie badanych wskaźników

W zakresie parametrów antropometrycznych (BMI, WHR, % FAT, kg FAT) pacjenci obydwu grup różnili się jedynie pod względem wskaźnika WHR, który był statystycznie znacznie wyższy w grupie osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym (tab. II). W tej grupie chorych otyłość wisceralną stwierdzono u 58,8% kobiet oraz u 69,2% mężczyzn. W grupie osób z izolowaną otyłością (grupa 2.) trzewną lokalizację tkanki tłuszczowej stwierdzono u 66,7% kobiet oraz 60,0% mężczyzn.

W zakresie parametrów metabolicznych, takich jak glikemia, insulinemia, wskaźnik IRI/G, leptynemia, w grupie z otyłością i nadciśnieniem tętniczym uzyskano wyższe wartości stężeń insuliny i wskaźnika IRI/G. Stężenia leptyny wykazywały wyższe wartości w grupie otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym, jed-

Tabela II Wartości wskaźników antropometrycznych w badanych grupach

Table II Values of anthropometric parameters in studied groups

	Grupa 1. x ± SD	Grupa 2. x ± SD	p
WHR	0,92 ± 0,10	0,86 ± 0,59	<0,05
% FAT	42,7 ± 7,9	43,57 ± 5,24	NS
Kg FAT	44,7 ± 13,3	41,3 ± 11,1	NS

WHR — wskaźnik talia-biodro, % FAT — względna zawartość tkanki tłuszczowej, Kg FAT — bezwzględna zawartość tkanki tłuszczowej, grupa 1. — osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym, grupa 2. — osoby otyłe. Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe

nak nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy ($p < 0,07$). Nie uzyskano różnic w stężeniach noradrenaliny i częstości rytmu serca pomiędzy badanymi grupami. Wyniki przedstawia tabela III.

Wśród parametrów charakteryzujących gospodarkę lipidową stwierdzono statystycznie znacznie wyższe wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w grupie chorych z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (tab. IV).

Korelacje pomiędzy badanymi wskaźnikami

W grupie pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (grupa 1.) uzyskano następujące dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami leptyny oraz: wskaźnikiem BMI ($p < 0,05$; $r = 0,75$), wskaźnikiem WHR ($p < 0,02$; $r = 0,40$), kg FAT ($p < 0,001$; $r = 0,71$), % FAT ($p < 0,007$; $r = 0,49$), DBP ($p < 0,05$;

Tabela III Wartości parametrów metabolicznych oraz stężeń noradrenaliny i częstości rytmu serca (HR) w badanych grupach

Table III Values of metabolic parameters and heart rate frequency (HR) in studied groups

	Grupa 1. x ± SD	Grupa 2. x ± SD	p
Glukoza [mmol/l]	4,98 ± 0,88	4,84 ± 0,53	NS
Insulina [IU/ml]	24,7 ± 11,3	18,3 ± 10,1	< 0,05
IRI/G ($\times 10^{-9}$)	37,13 ± 14,85	29,79 ± 16,05	< 0,05
Leptyna [ng/ml]	52,9 ± 24,9	47,0 ± 18,2	NS ($p < 0,07$)
Noradrenalina [pg/ml]	375 ± 16,7	390 ± 23,8	NS
HR (1/min)	78 ± 6,5	80 ± 7,2	NS

IRI/G — iloraz insulinemii i glikemii na czczo, grupa 1. — osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym, grupa 2. — osoby otyłe. Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe

Tabela IV Profil lipidowy pacjentów w badanych grupach
Table IV Lipid profile in studied groups

	Grupa 1. średnia ± SD	Grupa 2. średnia ± SD	p
CH [mmol/m]	6,42 ± 1,06	5,63 ± 0,91	< 0,05
LDL [mmol/l]	4,08 ± 0,86	3,46 ± 0,88	< 0,05
HDL [mmol/l]	1,29 ± 0,30	1,35 ± 0,27	NS
TG [mmol/l]	1,89 ± 0,64	1,83 ± 1,61	NS

CH — stężenie cholesterolu całkowitego, LDL — stężenie cholesterolu frakcji LDL, HDL — stężenie cholesterolu frakcji HDL, TG — stężenie trójglicerydów, grupa 1. — osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym, grupa 2. — osoby otyłe. Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe

$r = 0,41$), HR ($p < 0,05$; $r = 0,35$), stężeniem insuliny ($p < 0,05$; $r = 0,35$), IRI/G ($p < 0,05$; $r = 0,39$). W grupie tej stwierdzono także **ujemną** korelację między stężeniami leptyny i noradrenaliny ($p < 0,05$; $r = -0,60$).

W grupie pacjentów z izolowaną otyłością (grupa 2.) statystycznie znamienne **dodatnie** korelacje wystąpiły pomiędzy leptynem oraz: wskaźnikiem BMI ($p < 0,05$; $r = 0,74$), kg FAT ($p < 0,001$; $r = 0,45$), % FAT ($p < 0,005$; $r = 0,45$), HR ($p < 0,05$; $r = 0,36$). Uzyskano także **ujemną** korelację między leptynem i stężeniami noradrenaliny ($p < 0,05$; $r = -0,66$).

Omówienie

Związek nadciśnienia tętniczego z występowaniem otyłości jest dobrze udokumentowany. Rezultaty wielu badań epidemiologicznych wskazują, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego [17], a jego występowanie jest wyższe o 50–300% w porównaniu z populacją osób z prawidłową masą ciała.

Do naszego badania wybrano pacjentów z porównywalnymi średnimi wartościami wskaźnika BMI. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami leptyny i wskaźnikiem BMI, a także procentową i bezwzględną zawartością tłuszczu w obydwu grupach, potwierdza rolę tkanki tłuszczowej jako narządu o wydzielaniu endokrynnym, którego aktywność i funkcja jest wprost proporcjonalna do jego masy. Tę prostą zależność potwierdza wielu autorów [18, 19]. Caro podkreśla ponadto, że u osób otyłych poziomy leptyny rosną równoległe z masą tkanki tłuszczowej i insulinoopornością [20].

Wyniki naszych badań potwierdzają, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym i otyłością charakteryzują się wyższymi wartościami wskaźnika WHR, podwyższonymi wartościami insulinemii na czczo, insulino-

opornością mierzoną wskaźnikiem IRI/G, a także wyższymi wartościami parametrów gospodarki lipidowej, takimi jak stężenia cholesterolu całkowitego czy cholesterolu frakcji LDL. Jest to zgodne z obserwacjami, iż sposób dystrybucji tkanki tłuszczowej (otyłość brzuszna) ma większy wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego niż sama otyłość [21–23]. W badaniach Pouliota i wsp. [24], przy zastosowaniu tomografii komputerowej jako metody bezpośrednio oceniającej zawartość tłuszczu trzewnego, wykazano istnienie dodatniej korelacji pomiędzy jego ilością a stężeniami insuliny oraz ujemnej korelacji z insulinoopornością. Badania autorów pośrednio potwierdzają wspomniane zależności. Istnieje wiele dowodów na to, że pierwotnym zaburzeniem w nadciśnieniu tętniczym, niezależnie od zmian masy ciała, jest tkankowa oporność na insulinę [25], a nie sama hiperinsulinemia [26]. U ludzi otyłych na skutek zwiększonego spożycia węglowodanów, głównie cukrów prostych, dochodzi dodatkowo do hipersekcji insuliny. Przy narastającej otyłości taki stan prowadzi do insulinooporności. Powyższe obserwacje są zgodne z uzyskanymi przez autorów danymi, wskazującymi na wyższe wartości insulinemii i wskaźnika IRI/G w grupie otyłych chorych na nadciśnienie tętnicze.

W porównaniu z grupą z izolowaną otyłością, w grupie otyłych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znamienne wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, które przewyższały granice normy (w przyjętej metodzie górna granica normy dla cholesterolu całkowitego — 5,7 mmol/l, dla frakcji LDL — 4,0 mmol/l). Despres i wsp. [27], porównując profil lipidowy pacjentów nieróżniących się w zakresie ilości tłuszczu całkowitego, a wykazujących różnice w zawartości tłuszczu wisceralnego (analogicznie do naszych grup), stwierdzili dyslipidemię w grupie o wyższej zawartości tłuszczu. Także badania autorów niniejszej pracy dowodzą, że otyłe osoby z nadciśnieniem z wyższymi wartościami wskaźnika WHR cechują się wyższymi stężeniami cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL.

W obydwu analizowanych grupach (zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn) przeważał trzewny typ otyłości. Uzyskana dodatnia zależność pomiędzy leptynem a wskaźnikiem WHR zanika, przy równoczesnym uwzględnieniu wskaźnika BMI, co wskazuje na bezpośrednią zależność pomiędzy stężeniami leptyny i BMI, a nie typem otyłości. Analogiczne zależności uzyskano w pracy Kiejar i wsp. [28].

Pacjenci otyli z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się wyższymi wartościami leptynemii w porównaniu z grupą osób z izolowaną otyłością o porównywalnych wartościach wskaźnika BMI, nie

uzyskano jednak istotności statystycznej ($p < 0,07$). Można przypuszczać, że zwiększenie grupy badanej przyczyni się osiągnięcia statystycznie znamiennej różnicy. W badaniach Rumantir i wsp. [29], gdzie między innymi porównywano wartości leptynemii u osób z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia (odpowiednio w grupach osób szczupłych i otyłych), stwierdzono wyższe wartości leptynemii u osób z nadciśnieniem tętniczym o porównywalnych wartościach wskaźnika BMI. Stwierdzona dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami leptyny i wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz częstością rytmu serca w grupie I. potwierdza zależności pomiędzy tymi parametrami uzyskane przez Leyva i wsp. [30] oraz Sutura i wsp. [31] u ludzi. Dotychczas znaczenie leptyny jako czynnika hipertensyjnego wykazywano głównie u szczurów, tłumacząc to działaniem zwiększeniem aktywności włókien współczulnego układu nerwowego. W związku z tym sugeruje się, że hiperleptynemię u ludzi można uznać jako składnik zespołu polimetabolicznego [30].

W obydwu analizowanych przez autorów grupach wartości noradrenalinemii oraz częstości rytmu serca nie odbiegały od zakresu wartości prawidłowych i nie różniły się znamienne statystycznie. Rumantir i wsp. [29], oceniając całkowitą aktywność układu współczulnego metodą pomiaru kinetyki znakowanej radioaktywnie noradrenaliny (*spillover*), nie stwierdza odchyłań od normy jej wartości w grupach osób z izolowaną otyłością oraz z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (w ostatniej grupie wartości nieco wyższe od normy, ale bez znamienności statystycznej, natomiast istotnie niższe w porównaniu z grupą szczupłych osób z nadciśnieniem). Dane te przemawiają przeciwko założeniu, że sama otyłość nasila aktywność współczulną i w ten sposób przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Interesujące jest uzyskanie w obydwu badanych grupach ujemnej korelacji pomiędzy leptynemią i stężeniami noradrenaliny, która w naszych badaniach posłużyła jako miernik aktywności współczulnego układu nerwowego. Istnieją kontrowersyjne dane dotyczące roli tego układu w rozwoju otyłości. Hipotezę zakładającą, że u otyłych osób aktywność współczulnego układu nerwowego, mierzona wielkością stężeń noradrenaliny w osoczu, jest zwiększona, potwierdza metaanaliza czterdziestu badań przeprowadzonych w ciągu 20 lat, dokonana przez Younga i MacDonalda w 1992 roku [32]. Istnieją też prace popierające odwrotną zależność. Zbadano obrót noradrenaliny w dwóch grupach osób: z prawidłową masą ciała [33] i z otyłością [34]. U wszystkich badanych stosowano przez 10 dni najpierw dietę o obniżonej kaloryczności, następnie o prawidłowej ka-

loryczności, w końcu dietę wysokoenergetyczną. W grupie osób z prawidłową masą ciała szybkość obrotu noradrenaliny znacząco wzrastała wraz ze wzrostem kaloryczności w diecie. W grupie osób otyłych obrót noradrenaliny malał w odpowiedzi na zmiany w ilości dostarczanej energii. To sugeruje, że u otyłych osób odpowiedź adaptacyjna współczulnego układu nerwowego jest niedostateczna w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Wyniki badań przeprowadzanych na zwierzętach zakładają, że zmniejszona aktywność współczulnego układu nerwowego może przyczyniać się do rozwoju otyłości [35]. Fritsche stwierdził, że od supresyjnego wpływu katecholamin na sekrecję leptyny może zależeć rozwój lub podtrzymywanie procesu gromadzenia się zapasów tłuszczowych u ludzi [36]. Osoby z małą aktywnością współczulnego układu nerwowego charakteryzują się większym ryzykiem wzrostu masy ciała w związku z małą szybkością metabolizmu i możliwym większym spożyciem pokarmów. Bray w 1990 roku wysunął hipotezę, że większość typów otyłości jest związana z niską aktywnością sympatyczną — *The MONA LISA Hypothesis* [37]. Jak już wspomniano, część autorów nie zgadza się z tym poglądem i dowodzi, że otyłości towarzyszy nadmierna aktywność współczulna [38]. Virend K. Somers [39] przeprowadził dokładną analizę badań, które potwierdziły wzrost aktywności współczulnego układu nerwowego w otyłości. Fakt częstego potwierdzania takiej zależności tłumaczy niewykluczeniem przez badaczy z badanej populacji chorych z zespołem bezdechu sennego (u których, jak podaje Narkiewicz [40], zawsze występuje zwiększona aktywność współczulna), a także tym, że do grupy badanych dobierano otyłe osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, głównie mężczyzn w starszym wieku, w porównaniu z grupą kontrolną, złożoną ze szczupłych osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia w młodszym wieku. Zarówno zespół bezdechu sennego, jak i różnice wieku w grupach badanych mogą być przyczyną wykrywania nie zawsze uzasadnionego związku otyłości z podwyższoną aktywnością współczulnego układu nerwowego. Określenie kinetyki znakowanej radioaktywnie noradrenaliny dla oceny aktywności układu współczulnego wykazuje, że całkowita aktywność sympatyczna u otyłych osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia nie jest zwiększona, a u otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym nie jest większa niż u osób szczupłych z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki uzyskane tą metodą [29] wskazują, że u otyłych osób poszczególne regiony ustroju różnią się jednak w zakresie aktywności tego układu: okolica nerek wykazuje w porównaniu z osobami szczupłymi większą

aktywność współczulną, zaś region okołosercowy — porównywalną lub niższą. Rumantir [29] zakłada, że zwiększona kinetyka osoczowej noradrenaliny nad okolicą nerek u osób otyłych może być powodem rozwoju nadciśnienia tętniczego, zaś obniżona nad okolicą serca cechuje otyłe osoby z prawidłowym ciśnieniem. Zmniejszony obrót noradrenaliny o okolicy sercowej był opisywany u skłonnych do otyłości szczurów [41]. Nieco bardziej rozbieżne wyniki uzyskano, oceniając aktywność układu współczulnego za pomocą mikroneurografii; w badaniach Narkiewicza i wsp. [10] mięśniowa aktywność współczulna była porównywalna u otyłych i szczupłych pacjentów (z wyjątkiem osób z zespołem bezdechu sennego).

Podsumowując, należy stwierdzić, iż spostrzegana przez autorów ujemna zależność pomiędzy stężeniami leptyny, będącej wykładnikiem ilości tkanki tłuszczowej, a poziomami noradrenaliny wymaga analizy większej grupy chorych i zastosowania bardziej wybiórczych metod oceny aktywności współczulnego układu nerwowego.

Obecne wyniki naszych badań oraz prac innych autorów nie wyczerpują dyskusji nad przyczynami rozwoju nadciśnienia tętniczego w otyłości oraz wpływu badanych czynników związanych z otyłością na jego rozwój.

Wnioski

1. W obydwu badanych grupach wartości noradrenalinemii i częstości akcji serca pozostają w granicach normy i nie różnią się statystycznie znamienne.

2. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami leptyny a wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego, częstością rytmu serca, stężeniami insuliny, wskaźnikiem WHR w grupie osób z otyłością i nadciśnieniem tętniczym jest zgodna z hipotezą sugerującą wpływ leptyny na rozwój pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

3. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniami leptyny i noradrenaliny w obydwu grupach sugeruje, że zmniejszenie aktywności współczulnego układu nerwowego może stanowić przyczynę rozwoju otyłości.

Streszczenie

Wstęp Otyłość kojarzy się często z występowaniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, zaburzeń przemiany lipidów i innych składowych polimetabolicznego zespołu X. Na powstanie i rozwój otyłości wpływa wiele czynników, wśród których znaczącą

rolę przypisuje się aktywności współczulnego układu nerwowego. Leptyna — niedawno odkryty hormon wydzielany przez tkankę tłuszczową — poza uczestnictwem w regulacji przyjmowania pokarmów bierze także udział w regulacji układu sercowo-naczyniowego. Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy i w jakim stopniu chorzy otyli z nadciśnieniem tętniczym różnią się od otyłych osób z ciśnieniem prawidłowym rodzajem parametrów metabolicznych, w tym — leptynemii i noradrenalinemii, oraz czy i w jakim stopniu wymienione hormony mają wpływ na ciśnienie tętniczego u tych chorych.

Materiał i metody Badania przeprowadzono u 30 chorych otyłych z nadciśnieniem tętniczym — grupa 1. (17 kobiet, 13 mężczyzn, średni wiek: $49,0 \pm 8,13$ lat) oraz u 25 chorych z izolowaną otyłością — grupa 2. (15 kobiet, 10 mężczyzn, średni wiek: $46,7 \pm 9,81$ lat). U pacjentów określono wskaźnik BMI, wskaźnik WHR oraz względną (% FAT) i bezwzględną (kg FAT) zawartość tkanki tłuszczowej (metodą bioimpedancji elektrycznej). Parametry gospodarki lipidowej, stężenia glukozy, insuliny, leptyny, noradrenaliny oznaczono z krwi żyłnej pobranej od pacjentów pozostających na czczo. Insulinooporność wyliczono jako iloraz insulinemii i glikemii (IRI/G).

Wyniki W grupie pacjentów otyłych z nadciśnieniem tętniczym uzyskano statystycznie znamienne wyższe wartości wskaźnika WHR, insulinemii, wskaźnika IRI/G, leptynemii (na granicy istotności statystycznej), stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. W grupie pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym uzyskano następujące dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami leptyny i: wskaźnikiem BMI ($p < 0,05$; $r = 0,75$), wskaźnikiem WHR ($p < 0,02$; $r = 0,40$), kg FAT ($p < 0,001$; $r = 0,71$), % FAT ($p < 0,007$; $r = 0,49$), DBP ($p < 0,05$; $r = 0,41$), HR ($p < 0,05$; $r = 0,35$), stężeniem insuliny ($p < 0,05$; $r = 0,35$), IRI/G ($p < 0,05$; $r = 0,39$). W grupie tej stwierdzono także ujemną korelację między stężeniami leptyny i noradrenaliny ($p < 0,05$; $r = -0,60$). W grupie pacjentów z izolowaną otyłością statystycznie znamienne dodatnie korelacje wystąpiły pomiędzy leptynemii oraz: wskaźnikiem BMI ($p < 0,05$; $r = 0,74$), kg FAT ($p < 0,001$; $r = 0,45$), % FAT ($p < 0,005$; $r = 0,45$), HR ($p < 0,05$; $r = 0,36$). Uzyskano także ujemną korelację między leptynemii i stężeniami noradrenaliny ($p < 0,05$; $r = -0,66$).

Wnioski 1. W obydwu badanych grupach wartości noradrenalinemii i częstości akcji serca pozostają w granicach normy i nie różnią się statystycznie. 2. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami leptyny a wartościami rozkurczowego ciśnienia

tętniczego, częstością akcji serca, stężeniami insuliny, wskaźnikiem WHR w grupie osób z otyłością i nadciśnieniem tętniczym jest zgodna z hipotezą sugerującą znaczenie leptyny w rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego. 3. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniami leptyny i noradrenaliny u osób z hiperleptynią sugeruje, że zmniejszenie aktywności współczulnego układu nerwowego może leżeć u podłoża rozwoju otyłości.

słowa kluczowe: leptyna, noradrenalina, otyłość, nadciśnienie tętnicze, współczulny układ nerwowy
Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 2, strony 89–96.

Piśmiennictwo

- Cambien F., Chretien J.M.: Is the relationship between blood pressure and cardiovascular risk dependent on body mass index? *Am. J. Epidemiol.* 1985, 122 (3), 434–442.
- Kannel W.B. i wsp.: The relation of adiposity to blood pressure and the development of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1967, 67, 48.
- Ducimetiere P., Richard J.L., Claude J.R., Warnet J.M.: Les cardiopathies ischémiques. Incidence et facteurs de risque. L'étude Prospective Parisienne. Paris, Inserm. 1991.
- Esler M.: Sympathetic activity in experimental and human hypertension. W: Mancia G., Zanchetti A. eds. *Handbook of Hypertension*. Amsterdam, The Netherlands. Elsevier 1997, 628–673.
- Reaven G.M., Hoffman B.B.: A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet* 1987, 2, 435.
- DeFronzo R.A., Ferranini E.: Insulin resistance; a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14, 173.
- Ferranini E. i wsp.: Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 1987, 317, 350.
- Krieger D.R., Landsberg L.: Mechanisms in obesity-related hypertension: role of insulin and catecholamines. *Am. J. Hypertens.* 1988, 1, 84.
- Kolanowski J.: Nadciśnienie tętnicze związane z otyłością: od patofizjologii do leczenia. *Pol. Tyg. Lek.* 1995, supl. 1, 23–25.
- Narkiewicz K., Rynkiewicz A., Virend K. Somers: The sympathetic nervous system in hypertension. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999, 3, 1–8.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold F., Friedman J.M.: positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372, 425.
- Auverx J., Staels B.: Leptin. *Lancet* 1998, 353, 737–742.
- Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivitz W.L.: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest* 1997, 100, 270–278.
- Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E.: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998, 31 (cz. 2), 409–414.
- Oda A., Taniguchi T., Takagashi A.: Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Atherosclerosis* 1997, 134, 1–2.
- Sierra-Honingman M.R., Nath A.K., Murakami C., Garcia-Gardena G. i wsp.: Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998, 281, 1683–1686.
- Friedman G., Selby J., Quesenberry C., Armstrong M., Klatsky A.: Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Preventive Medicine* 1988, 17, 387–402.
- Bray G.A., York D.A.: Leptin and Clinical Medicine. A new Piece in the Puzzle of Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metabol* 1997, 82 (9), 2771.
- Kolaczyński J.W., Considine R.V., Ohannesian J. i wsp.: Responses of leptin to short term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996, 45, 1511.
- Caro J.F., Sinha M.K., Kolaczyński J.W., Zhang P.L., Considine R.V.: Leptin—the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996, 45, 1445–1462.
- Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry G.P.: Precursors of essential hypertension. The role of body fat distribution pattern. *Am. J. Epidemiol.* 1989, 129, 43.
- Weinsier R.L.: The relative contribution of body fat pattern to blood pressure level. *Hypertension* 1985, 7, 578.
- Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L., Smith U.: Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.* 1983, 72, 1150–1162.
- Pouliot M.C. i wsp.: Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992, 41, 826.
- Ferrarin E. i wsp.: Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 1987, 1, 25.
- Agata J., Masuda A., Takada M. i wsp.: High plasma immunoreactive leptin levels in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 1171.
- Despres J.P. i wsp.: Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990, 10, 497.
- Kielar D., Millo B., Chelstowski K., Naruszewicz M.: Stężenie leptyny w surowicy a wybrane metaboliczne czynniki ryzyka u otyłych i szczupłych pacjentów. *Czynniki Ryzyka* 1998, 2–3, 20–21.
- Rumantir M.S., Vaz M., Jennings G.L. i wsp.: Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J. Hypert.* 1999, 17, 1125–1133.
- Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M. i wsp.: Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 928.
- Suter P.M., Locher R., Hasler E., Vetter W.: Is there a role of the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 1305–1311.
- Young J.B., Mac Donald I.A.: Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int. J. Obesity* 1992, 16, 959–967.
- O'Dea K., Ester M.D., Leonars P. i wsp.: Noradrenalin turnover during under and overeating in normal weight subjects. *Metabolism* 1982, 31, 896–899.
- Bazelmans J., Nestel P.J., O'Dea K., Ester M.D.: Blunted norepinephrine responsiveness to changing energy status in obese subjects. *Metabolism* 1985, 34, 154–160.
- Bray G.A., York D.A., Fislis J.S.: Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam. Horm.* 1989, 45, 404–408.
- Fritsche A., Wahl H.-G., Metzinger E.: Evidence for inhibition of leptin secretion by catecholamines in man. *Endocrin. and Diabetes* 1998, 106, 415–418.
- Bray G.A.: The MONA LISA Hypothesis. Most obesities known are low in sympathetic activity. *Progress in Obesity Research* 1990, John Libbey, 61–66.

38. Grassi G.: Debating sympathetic overactivity as a hallmark of human obesity: a pro's position. *J. Hypert.* 1999, 17, 1059–1060.

39. Somers V.K.: Debating sympathetic overactivity as a hallmark of human obesity: an opposing position. *J. Hypert.* 1999, 17, 1061–1064.

40. Narkiewicz K., Van De Borne P., Cooley R.L., Dyken M.E., Somers V.K.: Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998, 98, 772–776.

41. Levin B.E.: Reduced norepinephrine turnover in organs and brains of obesity-prone rats. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, 389–394.