

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
Wydział Lekarski I

Joanna Foremska-Iciek

**Ocena stężenia wybranych adipocytokin u chorych z zespołem
metabolicznym i nadciśnieniem tętniczym.**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor
Prof. dr hab. Danuta Pupek-Musialik

Składam serdeczne podziękowania
Pani Profesor Danucie Pupek-Musialik
za okazaną życzliwość
oraz pomoc w realizacji niniejszej pracy

Spis treści

1. Zespół metaboliczny	7
Zarys historyczny i definicja zespołu metabolicznego	7
Epidemiologia zespołu metabolicznego	10
Rola insulinooporności i hiperinsulinemii w patogenezie zespołu metabolicznego	11
Rola tkanki tłuszczowej w patogenezie zespołu metabolicznego	13
Adipokiny	14
1.5.a. Wisfatyna	15
1.5.b. Adiponektyna	18
1.5.c. Leptyna	20
Powikłania zespołu metabolicznego	22
1.6.a. Zespół metaboliczny a choroby serca	22
1.6.b. Zespół metaboliczny a choroby płuc	23
1.6.c. Zespół metaboliczny a choroby nerek	24
1.6.d. Zespół metaboliczny a choroby przewodu pokarmowego	24
1.6.e. Zespół metaboliczny a onkogeneza	25
2. Nadciśnienie tętnicze	25
Zarys historyczny i definicja nadciśnienia tętniczego	25
Epidemiologia nadciśnienia tętniczego	27
Przyczyny nadciśnienia tętniczego pierwotnego	28
Rola wybranych adipokin w patogenezie nadciśnienia tętniczego	29
Rola insulinooporności w patogenezie nadciśnienia tętniczego	30
Powikłania nadciśnienia tętniczego	31
3. Cele pracy	33
4. Materiał i metody	33
Badana populacja	33
Metodyka	34
5. Krytyka metody	40
Badana populacja	40
Metody badawcze	41
Analiza statystyczna	42
6. Wyniki	43
Parametry antropometryczne oraz średnie wartości ciśnień z uwzględnieniem płci	43
Parametry biochemiczne z uwzględnieniem płci	49
Stężenia insuliny oraz wartości wskaźników insulinooporności z uwzględnieniem płci	54
Stężenia badanych adipocytokin z uwzględnieniem płci	57
Wpływ wieku na badane parametry	64
Korelacje pomiędzy stężeniami wisfatyny a wybranymi parametrami	65

Korelacje pomiędzy stężeniami wisfatyny a insuliną i glukozą w doustnym teście tolerancji glukozy	71
Korelacje pomiędzy stężeniami adiponektyny a wybranymi parametrami	71
Korelacje pomiędzy stężeniami adiponektyny a insuliną i glukozą w doustnym teście tolerancji glukozy	77
Korelacje pomiędzy stężeniami leptyny a wybranymi parametrami	78
Korelacje pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności IRI/G a wybranymi parametrami	94
7. Omówienie	99
Adipokiny u chorych z zespołem metabolicznym	99
7.1.a. Leptyna	99
7.1.b. Adiponektyna	101
7.1.c. Wisfatyna	106
7.2. Adipokiny u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym	109
7.2.a. Leptyna	109
7.2.b. Adiponektyna	113
7.2.c. Wisfatyna	116
7.3. Miejsce insulinooporności w zespole metabolicznym oraz nadciśnieniu tętniczym samoistnym	117
8. Podsumowanie	125
9. Wnioski	126
10. Streszczenie	127
11. Piśmiennictwo	132

Wykaz skrótów zastosowanych we wzorach, tabelach i rycinach:

% tk.tł. – procentowa zawartość tłuszczu

Adiponektyna 0' – stężenie adiponektyny na czczo

Adiponektyna 120' – stężenie adiponektyny w 120 minut po doustnym obciążeniu 75g glukozy

AgRP – *Agouti-Related Peptide*, podwzgórzowe białko agouti

apoB – *apolipoprotein B*, apolipoproteina B

ASP – *Acylation Stimulating Protein*, białko stymulujące acylację

BMI – *Body Mass Index*, indeks masy ciała

CETP – *Cholesteryl Ester Transfer Protein*, białko transportujące estry cholesterolu

CRP – *C Reactive Protein*, białko C-reaktywne

DBP – *Diastolic Blood Pressure*, ciśnienie tętnicze rozkurczowe

eGFR – *estimated Glomerular Filtration Rate*, filtracja kłębuszkowa

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, test immunoenzymatyczny

ESC – *European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

ESH – *European Society of Hypertension*, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

F – Rozkład F Snedecora - rozkład prawdopodobieństwa

Glukoza 0' – stężenie glukozy na czczo

Glukoza 120' – stężenie glukozy w 120 minut po doustnym obciążeniu 75g glukozy

GLUT-4 – *Glucose Transporter-4*, transporter glukozy 4

HDLChol – *High Density Lipoprotein Cholesterol*, cholesterol związany z lipoproteidami o wysokiej gęstości

HOMA-IR – *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, wskaźnik insulinooporności

HR – *Heart Rate*, częstość pracy serca

IDF – *International Diabetes Federation*, Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna

IFG – *Impaired Fasting Glucose*, nieprawidłowa glikemia na czczo

IGT – *Impaired Glucose Tolerance*, nieprawidłowa tolerancja glukozy

IL – *Interleukin*, interleukina

Insulina 0' – stężenie insuliny na czczo

Insulina 120' – stężenie insuliny w 120 minut po doustnym obciążeniu 75g glukozy

IRI/G – *Insulin Resistance Insulinemia/Glycemia*, wskaźnik insulinooporności, współczynnik insulinemii/glikemii

IRS-1/-2 – *Insulin Receptor Substrate -1/-2*, substraty dla receptorów insulinowych-1/-2

JNC – *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, Narodowy Komitet Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia

LDLChol – *Low Density Lipoprotein Cholesterol* cholesterol związany z lipoproteidami o niskiej gęstości

Leptyna – stężenie leptyny na czczo

LPL – *Lipoprotein Lipase*, lipaza lipoproteinowa

MAPK – *Mitogen-Activated Protein Kinase*, kinaza białkowa aktywowana mitogenem

MC-4R – *Melanocortin 4 Receptor*, receptor melanokortynowy-4

MC-3R – *Melanocortin 3 Receptor*, receptor melanokortynowy-3

MCP-1 – *Monocyte Chemotactic Protein-1*, czynnik chemotaktyczny monocytów 1

NCEP ATP III – *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej

NGT – *Normal Glucose Tolerance*, prawidłowa tolerancja glukozy

NPY – *Neuropeptide Y*, neuropeptyd Y

OGTT – *Oral Glucose Tolerance Test*, test doustnej tolerancji glukozy

p – poziom istotności statystycznej

PAI-1 – *Plasminogen Activator Inhibitor-1*, inhibitor aktywatora plazminogenu 1

PPAR- γ - α – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ - α* , receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów

r – współczynnik korelacji

RIA – *Radio Immuno Assay*, test radioimmunometryczny

SBP – *Systolic Blood Pressure*, ciśnienie tętnicze skurczowe

TChol – *Total Cholesterol*, cholesterol całkowity

TF – *Tissue Factor*, czynnik tkankowy

TG – *Triglycerides*, triglicerydy

tk.tł.kg – bezwzględna zawartość tłuszczu w kg

TNF α – *Tumor Necrosis Factor α* , czynnik martwicy nowotworów α

VCAM-1 – *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*, molekula adhezyjna śródbłonka naczyniowego 1

ICAM-1 – *Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*, molekula adhezyjna międzykomórkowa 1

VLDLChol – *Very Low Density Lipoprotein Cholesterol*, cholesterol związany z lipoproteinami o bardzo niskiej gęstości

WHR – *Waist to Hip Ratio*, wskaźnik talia/biodra

Wisfatyna 0' – stężenie wisfatyny na czczo

Wisfatyna 120' – stężenie wisfatyny w 120 minut po doustnym obciążeniu 75g glukozy

α - MSH – *Melanocyte-Stimulating Hormone α* , melanotropina α

1. Zespół metaboliczny

1.1. Zarys historyczny i definicja zespołu metabolicznego

Zespół metaboliczny jest zbiorem wzajemnie powiązanych czynników zwiększających istotnie ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań naczyniowych [1]. Początki badań nad schorzeniami wchodzącymi obecnie w skład zespołu metabolicznego sięgają XVII i XVIII wieku. Wiąże się z działalnością dwóch wybitnych uczonych - Nicolasa Tulpa oraz Giovanniego Battisty Morgagniego. W wydanym w 1641r. dziele pt.: „Observationum medicarum libri tres” Nicolas Tulp przedstawił przypadek chorego, cierpiącego na otyłość i hipertriglicerydemię (mleczne osocze), z uwzględnieniem przyczyn i następstw choroby (zaburzenia krzepnięcia, nagła śmierć sercowa) [1, 2, 3]. W „ De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis” autorstwa Morgagniego z 1761r. znajduje się opis otyłego chorego, wywodzącego się z szlacheckiego rodu, cierpiącego na bóle głowy, prowadzącego siedzący tryb życia i spożywającego obfite posiłki, u którego najpierw wystąpiły objawy kamicy pęcherza moczowego, następnie obrzęki kończyn dolnych, a kilka dni przed śmiercią prawostronne porażenie połowicze z afazją. W badaniu sekcyjnym wykryto: kamienie moczowe w pęcherzu, przekrwienie płuc, powiększoną sylwetkę serca, zmiany w tętnicach szyjnych i kręgowych (dziś nazywane miażdżycowymi) [1,4,5]. W cytowanym dziele autor zauważył istnienie związku przyczynowo-skutkowego między nadmiarem masy ciała a objawami i powikłaniami nadciśnienia tętniczego. Ernest Kretschmer wyodrębnił osoby z pyknicznym typem budowy ciała, które charakteryzowała skłonność do otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego i chorób serca [6]. Z kolei Karl Hitzenger i Martin Richter-Quitter, a także Eskil Kylin dowiedli współistnienia nadciśnienia tętniczego z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [6,7]. Polski profesor, Jakub Węgielko, w latach 50-tych XX wieku wprowadził termin cukrzycy skojarzonej, będącej zespołem chorobowym składającym się z: hiperglikemii, cukromoczu, nadciśnienia tętniczego, otyłości i kamicy wątrobowej [1,8,9]. W 1981r. Hanefeld i Leonhardt opublikowali pracę pt.: „Das Metabolische Syndrome”, w której użyli nazwy zespół metaboliczny do opisanego zespołu chorobowego zwiększającego ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca, stłuszczenia wątroby i kamicy żółciowej. Do składowych wspomnianego zespołu zaliczyli: otyłość, dnę moczanową, hiperlipidemię, cukrzycę i nadciśnienie tętnicze, zaś do czynników sprzyjających jego wystąpieniu: nadmiar pożywienia, brak ruchu oraz uwarunkowania genetyczne [1,10]. W 1988 roku ukazała się w „Diabetes” praca profesora Geralda Reavena pt.: „Role of insulin resistance in human disease”, w której autor nazwał zbiór czynników ryzyka sercowo -

naczyniowego, takich jak: nadciśnienie tętnicze, nietolerancja glukozy, hipertriglicydemia oraz obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu, zespołem X. Raeven zasugerował, że przyczyną wystąpienia wspomnianego zespołu jest insulinooporność [1,11]. Rok później inny amerykański uczony, profesor Norman Kaplan wprowadził termin „śmiertelnego kwartetu” podkreślając rolę otyłości brzusznej, pominiętej w rozważaniach Reavena [1,12].

Pierwsza ogólnościowa definicja zespołu metabolicznego została ogłoszona w 1999r. przez Światową Organizację Zdrowia. Zgodnie z nią, do postawienia rozpoznania niezbędne było stwierdzenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, takich jak:

- a. cukrzyca typu 2 lub
 - b. nieprawidłowa tolerancja glukozy lub
 - c. nieprawidłowa glikemia na czczo lub
 - d. insulinooporność oceniana za pomocą klamry metabolicznej
- oraz co najmniej 2 spośród niżej wymienionych kryteriów:
- a. ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg i/lub stosowana terapia hipotensyjna
 - b. wskaźnik masy ciała BMI >30 kg/m² i/lub wskaźnika talia/biodro WHR $> 0,85$ u kobiet i $> 0,90$ u mężczyzn
 - c. mikroalbuminuria zdefiniowana jako wydalanie albumin z moczem > 20 μ g/min lub stosunek albuminuria/kreatyninuria ≥ 30 mg/g
 - d. triglicerydy ≥ 150 mg/dl
 - e. HDL cholesterol < 35 mg/dl u mężczyzn i < 40 mg/dl u kobiet [13]

Przytoczona definicja nie znalazła szerokiego zastosowania w praktyce lekarskiej ze względu konieczność przeprowadzenia mało powszechnych, kosztownych i długotrwałych procedur diagnostycznych, takich jak ocena insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej czy ocena dobowego wydalania albumin z moczem.

Aktualnie uważa się za obowiązujące równolegle funkcjonujące 2 definicje: ogłoszoną w 2005r. przez Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (IDF) oraz najnowszą, z 2007 roku, zaproponowaną przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC).

Według definicji zaproponowanej przez Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne do rozpoznania zespołu metabolicznego niezbędne są:

1. obecność otyłości brzusznej ocenianej za pomocą pomiaru obwodu talii (≥ 80 cm u kobiet oraz ≥ 94 cm u mężczyzn rasy Europejskiej) oraz
2. spełnienie co najmniej 2 z 4 poniższych kryteriów:
 - a. triglicerydy > 150 mg/dl lub ukierunkowane leczenie

- b. HDL Cholesterol < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub ukierunkowane leczenie
- c. ciśnienie tętnicze > 135/85 mmHg lub ukierunkowane leczenie
- d. glikemia na czczo > 100mg/dl lub rozpoznana wcześniej cukrzyca [14].

Za podstawową składową zespołu metabolicznego uznano otyłość brzuszną ocenianą na podstawie pomiaru obwodu talii. Wybór ten wynikał z udowodnionej roli otyłości trzewnej w uruchomieniu kaskady niekorzystnych przemian prowadzących do wystąpienia wszystkich pozostałych elementów zespołu metabolicznego. W omawianej definicji wprowadzono również zróżnicowanie etniczne punktu odcięcia, dobierając go w oparciu o dane pochodzące z badań przeprowadzonych w różnych populacjach.

W 2007r. Towarzystwa Europejskie (ESH, ESC) zaproponowały, aby zespół metaboliczny rozpoznawać gdy obecne są 3 z 5 następujących kryteriów:

1. otyłość brzuszna wyrażona jako obwód talii > 102 cm u mężczyzn i > 88 cm u kobiet
2. glikemia na czczo > 102 mg/dl
3. ciśnienie tętnicze > 135/85 mmHg
4. HDL cholesterol < 40 mg/dl u mężczyzn i < 46 mg/dl u kobiet
5. triglicerydy > 150 mg/dl [15].

Pogląd ten stanowi w znacznej mierze powrót do wcześniejszych wytycznych, zaproponowanych w 2001 roku przez Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej (NCEP ATP II), w których obowiązywały te same, tj. „łagodniejsze” kryteria rozpoznania otyłości brzusznej stanowiącej równoważny element zespołu.

Wykazanie insulinooporności, trudnej do zmierzenia w codziennej praktyce, aktualnie nie jest warunkiem niezbędnym do postawienia rozpoznania. Jednak jej obecność, podobnie jak pozostałych elementów dyslipidemii aterogennej (innych niż zwiększone stężenie triglicerydów i niskie stężenie frakcji HDL cholesterolu), zaburzonej regulacji naczyniowej, stanu prozapalnego i prozakrzepowego, ma dodatkową wartość predykcyjną w szacowaniu ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w tym cukrzycy. Klinicznymi objawami zespołu metabolicznego, które nie zostały ujęte w obowiązujących definicjach, mogą być również: osteoporoza, stłuszczenie wątroby, zespół bezdechu nocnego, androgenizacja u kobiet, hiperurykemia i hiperhomocysteinemia, zmniejszone stężenie adiponektyny, hiperleptynemia oraz nasilenie stresu oksydacyjnego związanego z wzmożoną produkcją wolnych rodników [16].

W niniejszej pracy oparto się na wytycznych Międzynarodowego Towarzystwa Diabetologicznego z 2005 roku w związku z rozpoczęciem rekrutacji chorych do badania w styczniu 2006 roku.

1.2. Epidemiologia zespołu metabolicznego

Obecnie na świecie obserwuje się stale rosnącą liczbę chorych z zespołem metabolicznym. Istnieje wiele doniesień dotyczących rozpowszechnienia tego zespołu zarówno w Europie jak i Stanach Zjednoczonych. Dane te różnią się w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych, grupy etnicznej, wieku czy płci badanych. Według raportu Trzeciego Narodowego Programu Badań Stanu Zdrowia i Odżywiania (NHANES III) zespół metaboliczny (wg kryteriów NCEP ATP III) występuje u średnio 24% Amerykanów tj. około 47 milionów osób, a jego częstotliwość wzrasta wraz z wiekiem. W populacji między 20 a 29 rokiem życia zespół metaboliczny rozpoznaje się u 6,7% osób, natomiast między 60 a 69 rokiem życia u 43,5% [17].

Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia na nadwagę cierpi około 1,6 miliarda, na otyłość ponad 400 milionów osób dorosłych na świecie. Prognozuje się, iż w najbliższym dziesięcioleciu liczby te mogą ulec podwojeniu [18]. Dane epidemiologiczne dotyczące populacji polskiej kształtują się podobnie do obserwowanych w innych krajach. Przeprowadzone w 2002 roku badanie NATPOL PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca) ujawniło, iż problem zespołu metabolicznego (wg kryteriów NCEP ATP III) dotyczy 22% polskich kobiet i 18% polskich mężczyzn (średnio 20,3% populacji) w wieku od 18 do 94 lat. To samo badanie ujawniło, że 52% populacji naszego kraju cechuje się nadmierną masą ciała [19]. W europejskim badaniu MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) stwierdzono, że kryterium otyłości spełnia 22% kobiet i 15% mężczyzn, natomiast kryterium nadwagi osiąga ponad połowa ludności Europy [20,21]. Opublikowane wyniki badania polskiego POL-MONICA BIS ujawniły podobną częstość występowania otyłości w Polsce w porównaniu z innymi krajami Europy [22]. W najnowszym polskim badaniu WOBASZ, prowadzonym w latach 2003-2005, uwzględniającym zarówno kryteria NCEP- ATP III, jak i IDF, wykazano, że według pierwszej definicji zespół metaboliczny dotyczy 19,5% mężczyzn i 18,6% kobiet, natomiast według drugiej jego kryteria spełnia 20% kobiet i 23% mężczyzn [23]. Analiza występowania poszczególnych składowych zespołu metabolicznego wykazała największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Drugim co do częstości elementem zespołu okazały się zaburzenia gospodarki lipidowej [24].

Istotne medyczne i społeczne znaczenie zespołu metabolicznego wynika zarówno z jego rozpowszechnienia oraz stale wzrastającej liczby zachorowań, jak i z udowodnionego zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych. Wiąże się to z obserwowaną w tym zespole nasiloną dysfunkcją śródbłonna, wzmożoną „gotowością” prozakrzepową i prozapalną. W 7-letniej obserwacji Botnia Study, u chorych z zespołem metabolicznym ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu było 3-krotnie większe niż u osób bez tego zespołu [25]. U chorych z zespołem metabolicznym zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych występują 3,5–5,5-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [25,26,27]. Ryzyko zgonu z powyższych przyczyn w czasie 8-9 letniej obserwacji wzrasta o 45% u mężczyzn i o 73% u kobiet z tym zespołem. Na obserwowany wzrost ryzyka incydentów sercowych, udarów mózgu oraz zgonów z powodu chorób układu krążenia wpływa przede wszystkim rosnąca procentowa zawartość tłuszczu w organizmie [28]. Ponadto wykazano, że ryzyko chorób układu krążenia w populacji chorych cierpiących na zespół metaboliczny, bez cukrzycy, wzrasta wprost proporcjonalnie do liczby składowych tego zespołu, co częściowo może wynikać z faktu, iż nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, hipertriglicydemia oraz niskie stężenie frakcji HDL cholesterolu stanowią samodzielne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, częściowo natomiast z wzajemnych oddziaływań tych patologii [29,30]. Związek otyłości, zwłaszcza typu trzewnego, z rozwojem zmian naczyniowych oraz cukrzycy jest szczególnie silny u kobiet. Aktywacja niekorzystnych szlaków metabolicznych w warunkach przekarmiania prowadząca do rozwoju insulinooporności i hiperinsulinemii, dysfunkcji komórek śródbłonna, zaburzeń procesu fibrylizy oraz rozwoju przewlekłego, subklinicznego stanu zapalnego stanowi ogniwo łączące otyłość z innymi składowymi zespołu metabolicznego oraz odpowiada za obserwowaną w tym zespole zwiększoną zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego.

1.3. Rola insulinooporności i hiperinsulinemii w patogenezie zespołu metabolicznego

Dotychczasowe badania poświęcone patogenezie zespołu metabolicznego dowodzą, iż u jego podłoża leży zjawisko insulinooporności definiowanej jako stan upośledzonej odpowiedzi biologicznej tkanek na insulinę endogenną i egzogenną w zakresie metabolizmu węglowodanów, lipidów, białek, jak też działania mitogennej insuliny [31]. Istotą patogenezy insulinooporności wydaje się być modyfikujący wpływ czynników środowiskowych na efekt oddziaływania genów, co prowadzi do zaburzeń ich penetracji fenotypowej [32,33]. Do wspomnianych czynników środowiskowych zalicza się nadmierną

masę ciała obok wieku, płci, braku aktywności fizycznej, diety wysokokalorycznej i obfitującej w pokarmy o wysokim indeksie glikemicznym, stosowania leków o działaniu „diabetogennym”, spożywania alkoholu, palenia tytoniu i ciąży [34]. Zaobserwowano, że masa ciała wpływa na rozwój insulinooporności przy $BMI \geq 26,8 \text{ kg/m}^2$ [35]. Szczególnie istotny, z punktu widzenia rozwoju zespołu metabolicznego i jego powikłań, jest typ brzuszny otyłości charakteryzujący się zwiększoną ilością trzewnej tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej i w otoczeniu narządów wewnętrznych. W niej dochodzi bowiem do przyspieszonej mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych odpowiedzialnych za nasiloną glukoneogenezę wątrobową, zwiększoną syntezę VLDL i triglicerydów oraz upośledzoną degradację wątrobową insuliny, co przyczynia się zarówno do hiperinsulinemii jak i insulinooporności [11, 36, 37]. Jednakże zależność między tymi zaburzeniami nie jest jednoznaczna. Wykazano, że u pacjentów z insulinoopornością i normoinsulinemią częściej występuje otyłość centralna, hipertriglicydemia, zwiększona lipoliza oraz wzmożona glukoneogeneza, przy prawidłowym klirensie insuliny. Z kolei chorych z hiperinsulinemią bez insulinooporności charakteryzują: zwiększona ilość obwodowo rozmieszczonej tkanki tłuszczowej, zahamowanie lipolizy oraz endogennej produkcji glukozy, tendencja do niższych stężeń frakcji HDL cholesterolu oraz podwyższone wartości skurczowego ciśnienia tętniczego [38]. Liczne badania naukowe dowiodły, że osoby otyłe z insulinoopornością narażone są na przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych. Przypuszcza się, iż u podłoża tego zjawiska leży między innymi dysfunkcja śródbłonna. W jej następstwie dochodzi do zmniejszenia uwalniania mediatorów naczyniorozszerzających (głównie tlenu azotu), co skutkuje upośledzeniem odpowiedzi naczynioruchowej. Stwierdzono, że dysfunkcja śródbłonna prowadzi do zwiększonej sekrecji czynników naczyniokurczących (endoteliny -1, angiotensyny II) oraz wrażliwości na czynniki naczyniozwężające (poprzez stabilizację mRNA receptora AT1 i przedłużenie jego okresu półtrwania), nasilenia stresu oksydacyjnego, a także wzrostu aktywności prozakrzepowej (zwiększone stężenie PAI-1) i prozapalnej (wzrost stężenia CRP, TNF α i innych cytokin zapalnych) [39,40,41,42]. Z kolei zmniejszenie przepływu naczyniowego w mięśniach szkieletowych prowadzi do ograniczenia dostępności tkankowej glukozy, następczej, przewlekłej hiperglikemii [43]. Insulinooporność oraz następcza hiperinsulinemia predysponują we wspomnianych mechanizmach do rozwoju składowych zespołu metabolicznego, takich jak: hiperglikemia, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze oraz jego powikłań sercowo-naczyniowych.

Rozpatrując wzajemne powiązania między insulinoopornością a otyłością i nadciśnieniem tętniczym u chorych z zespołem metabolicznym warto przytoczyć hipotezę Landsberga.

Zgodnie z nią nadmierna podaż kalorii i/lub zwolnienie przemiany materii ze zmniejszoną produkcją ciepła stanowią czynnik spustowy dla rozwoju insulinooporności, która jest mechanizmem kompensacyjnym, mającym na celu stabilizację masy ciała poprzez zwiększenie aktywności układu współczulnego. Hiperstymulacja włókien współczulnych z jednej strony doprowadzi do ograniczenia magazynowania tłuszczów i zwiększenia wydatku energetycznego, z drugiej jednak do rozwoju nadciśnienia tętniczego [44]. Istnieje wiele doniesień potwierdzających istotnie wyższe stężenia insuliny w surowicy krwi chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [36, 45,46]. O związku przyczynowym oporności na insulinę z nadciśnieniem tętniczym świadczyć może redukcja wartości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu glitazonów-preparatów poprawiających insulinowrażliwość [47].

1.4. Rola tkanki tłuszczowej w patogenezie zespołu metabolicznego

Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do rozwoju niekorzystnych zaburzeń gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej, przyczynia się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz niektórych nowotworów takich jak: rak piersi, rak endometrium, rak jelita grubego czy rak trzustki [48,49,50,51]. Dlatego też tkanka tłuszczowa postrzegana jest już nie tylko jako rezerwuuar energetyczny organizmu, który w okresie sytości magazynuje triglicerydy, a w okresie głodu uwalnia wolne kwasy tłuszczowe, lecz przede wszystkim jako aktywny narząd endokryny. Uwaga ta dotyczy zwłaszcza trzewnej tkanki tłuszczowej. Narząd ten współuczestniczy bowiem w regulacji masy ciała oraz szeregu procesów metabolicznych, wpływa na poziom insulinowrażliwości tkankowej, krzepliwość, przebieg procesów zapalnych, odgrywa istotną rolę w metabolizmie hormonów płciowych i glikokortykosteroidów. Ponadto, w odpowiedzi na różne stymulacje, wytwarza i wydziela szereg aktywnych metabolicznie substancji endokrynych, parakrynych i autokrynych zwanych adipokinami [52,53].

Doniesienia ostatnich lat sugerują, iż kluczową patologią odpowiadającą za rozwój poszczególnych składowych zespołu metabolicznego jest zaburzenie funkcji tkanki tłuszczowej pełniącej rolę „bufora energetycznego”. W następstwie nadmiernego napływu lipidów dostarczanych z pożywieniem dochodzi do przeciążenia mechanizmu ich utylizacji w tkance tłuszczowej. W efekcie obserwuje się ich akumulację w innych narządach, takich jak wątroba i mięśnie szkieletowe, co doprowadzić może do stłuszczenia tych tkanek. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych we krwi krążącej stymuluje ich wychwyt przez hepatocyty, które następnie syntetyzują z nich triglicerydy. Związki te uwalniane są do krwiobiegu pod

postacią lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) zawierających apolipoproteinę B (apoB), co zapoczątkowuje rozwój aterosclerogenicznej dyslipidemii. Krążące w nadmiarze wolne kwasy tłuszczowe stanowią konkurencyjny materiał energetyczny, zaburzają metabolizm glukozy, hamują jej wychwyt przez tkanki insulinowrażliwe oraz stymulują wątrobową glukoneogenezę, w rezultacie prowadząc do stanu przewlekłej hiperglikemii. Wolne kwasy tłuszczowe odpowiadają również za upośledzenie wątrobowej degradacji insuliny oraz za stymulację komórek β trzustki do jej uwalniania, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju hiperinsulinemii. Przewlekła hiperglikemia, hiperinsulinemia oraz upośledzenie transportu dokomórkowego glukozy nasilają insulinooporność tkankową [54,55,56].

W warunkach stresu związanego z upośledzeniem funkcji, tkanka tłuszczowa odpowiada nadmiernym uwalnianiem szeregu substancji bioaktywnych. Należą do nich cytokiny prozapalne, takie jak IL-6 czy TNF α , który jest uznanym markerem insulinooporności. Związek ten hamuje lipogenezę i stymuluje lipolizę zwiększając stężenie osoczkowe wolnych kwasów tłuszczowych. Ponadto hamuje dokomórkowy transport glukozy przyczyniając się do zmniejszenia wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. Rozwijający się przewlekły stan zapalny przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, co przy współistnieniu zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy oraz kolejnych składowych zespołu metabolicznego, takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca typu 2 [57].

Obok cytokin prozapalnych, tkanka tłuszczowa stanowi źródło licznych adipokin takich jak leptyna, adiponektyna, czy niedawno odkryta wisfatyna, których funkcje i mechanizmy działania pozostają tematem dociekań wielu badaczy.

1.5. Adipokiny

Adipokiny stanowią biologicznie czynne związki wywierające działanie endokrynne, parakrynne i autokrynne. Do ich narządów efektorowych należą: mózg, mięśnie szkieletowe, wątroba, kości, komórki układu odpornościowego i naczynia krwionośne. Uważa się, że adipokiny odgrywają istotną rolę w wielu procesach metabolicznych ustroju takich jak: regulacja homeostazy, łaknienia, metabolizmu tłuszczów i węglowodanów. Ponadto współuczestniczą w utrzymaniu równowagi energetycznej organizmu, w procesie angiogenezy i przebudowy naczyniowej, w tym w tworzeniu blaszki miażdżycowej, a także wywierają wpływ na wartość ciśnienia tętniczego oraz czynność układu odpornościowego [58,59,60].

Aktualnie do grupy adipokin zalicza się ponad 50 substancji. Podstawowym miejscem ich produkcji są adipocyty. Niektóre adipokiny produkowane są także przez inne komórki, m.in.: śródbłonek naczyń, komórki krwi, komórki układu odpornościowego, hepatocyty czy miocyty. Wyróżnia się następujące grupy biologicznie aktywnych substancji produkowanych przez adipocyty:

- a. cytokiny i białka o budowie strukturalnej zbliżonej do cytokin: leptyna, czynnik martwicy nowotworów (TNF α), interleukina 6 (IL-6);
- b. składowe dopełniacza i białka związane strukturalnie z układem dopełniacza: adiponektyna, adipsyna, białko stymulujące acylację (ASP);
- c. białka związane z układem krzepnięcia: inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), czynnik tkankowy (TF);
- d. inne białka związane z układem odpornościowym: czynnik chemotaktyczny monocytów (MCP-1);
- e. angiotensynogen;
- f. białka związane z metabolizmem i transportem lipidów: lipaza lipoproteinowa (LPL), białko transportujące estry cholesterolu (CETP);
- g. inne białka: wisfatyna, rezystyna, apelina, białka ostrej fazy, czynniki wzrostowe [61].

1.5.a. Wisfatyna

Wisfatyna, nowo odkryta adipokina, jest 52 kDa białkiem kodowanym przez geny znajdujące się na chromosomie 7, zlokalizowane między 7q21.1 i 7q31.33 [62]. Pierwotnie została zidentyfikowana jako PBEF tj. czynnik wzrostu, stymulujący różnicowanie się kolonii komórek pre-B, syntetyzowany przez komórki szpiku, wątroby, mięśni szkieletowych i pełniący złożone funkcje immunologiczne [63]. Swą nazwę zawdzięcza autorom japońskim, którzy w 2005 roku opublikowali pracę dotyczącą nowo odkrytej adipocytokiny o genotypie odpowiadającym wcześniej wspomnianemu PBEF, wydzielanej jednak głównie przez trzewną tkankę tłuszczową [64]. Aktualnie biologiczna rola wisfatyny nie jest wciąż w pełni poznana. Wiadomo, iż, poza adipocytami, proteina ta jest wydzielana również przez zaktywowane limfocyty, monocyty i neutrofile [62, 63].

Według bieżących doniesień, wisfatyna wykazuje *działanie insulinomimetyczne*. Zwiększa wychwyt glukozy przez komórki insulinowrażliwe, tj. adipocyty i miocyty, hamuje glukoneogenezę wątrobową. Ponadto nasila magazynowanie triglicerydów w preadipocytach odgrywając znaczącą rolę w stymulacji adipogenezy, indukuje ekspresję genów kodujących markery takie jak PPAR- γ , syntazę kwasów tłuszczowych, acylotransferazę-1

diacyloglicerolu czy adiponektynę. Na poziomie komórkowym wisfatyna aktywuje receptor insulinowy poprzez wiązanie się z nim w miejscu innym niż insulina i wyzwolenie jego fosforylacji. Działanie to prowadzi do aktywacji łańcucha wewnątrzkomórkowych molekuł przekaźnikowych tj. fosforylacji substratów receptorowych (IRS-1,-2), fosforylacji kinaz białkowych B (AKT) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK). Choć wisfatyna wydaje się pełnić te same funkcje w ustroju co insulina, to w badaniach na zwierzętach udokumentowano istotne różnice między tymi dwoma substancjami. Pierwsza polega na braku zależności między stężeniem osoczym wisfatyny na czczo i po posiłku, druga natomiast na istnieniu znacznych różnic w ich stężeniach: na czczo stężenie osocze wisfatyny stanowi 10% stężenia insuliny, a po posiłku - zaledwie 3% [64].

Ocena biologicznej funkcji wisfatyny w badaniach eksperymentalnych dowiodła, iż wywiera ona *działanie hipoglikemiczne*. Szybka infuzja dożylna jej rekombinowanej postaci myszom spowodowała znaczące obniżenie stężenia glukozy w surowicy krwi. Działanie to było zależne od zastosowanej dawki i nie wynikało ze zmian stężenia insuliny, co sugeruje bezpośrednie działanie hipoglikemiczne tego białka na komórki docelowe [64]. Celem oceny przewlekłego wpływu wisfatyny na profil glukozowy zakażono otyłe myszy adenowirusem, którego kod genetyczny wzbogacono o gen badanej adipocytokiny. Podwojenie stężenia osocze badanego białka, osiągnięte przez podanie wektora adenowirusowego, również doprowadziło do obniżenia stężenia glukozy. Kolejnym potwierdzeniem roli wisfatyny w redukcji stężenia glukozy było stworzenie modeli zwierzęcych, posiadających mutację genu wisfatyny prowadzącą do utraty jej funkcji. Myszy homozygotyczne pod względem wspomnianej mutacji ginęły na wczesnym etapie embriogenezy. Natomiast pozostałe przy życiu modele heterozygotyczne miały istotnie wyższe stężenia glukozy w osoczu w porównaniu z kontrolą [64].

Istnieją również doniesienia o pełnieniu przez wisfatynę złożonych *funkcji immunologicznych*. Omawiana adipokina stymuluje ekspresję IL-6 i IL-8 w komórkach owodniowych, wydłuża życie neutrofilów w posocznicy [62,65]. Rekombinowana postać tego białka aktywuje ludzkie leukocyty i indukuje produkcję cytokin, przykładem których są uwalniane z zaktywowanych monocytów IL-1 β , TNF α oraz wspomniana wcześniej IL-6. Stwierdzono istotnie wyższe zarówno stężenie osocze, jak i ekspresję mRNA wisfatyny u chorych z przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit (chorobą Leśniowskiego - Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) w porównaniu z zdrową grupą kontrolną [66]. Wyższe stężenie wisfatyny zanotowano również w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [67]. Doniesienia te wzbogacają doświadczenia Curat'a i wsp. przypisujące

wisfatynie rolę markera prozapalnego, produkowanego nie tylko przez neutrofile, lecz także przez swoiste dla białej tkanki tłuszczowej makrofagi, pełniące dodatkową funkcję metaboliczną polegającą na stymulacji kinaz AKT w ludzkich hepatocytach [68].

Do tej pory udało się zidentyfikować kilka czynników mających wpływ na syntezę wisfatyny i jej stężenie osoczowe. Jednym z nich jest hiperglikemia. Haider i wsp. dowiedli, iż podstawowe uwalnianie wisfatyny jest potęgowane przez glukozę w adipocytach *in vitro* oraz przez hiperglikemię *in vivo* u zdrowych ludzi. Efekt ten jest odwrotny przy zastosowaniu insuliny lub somatostatyny. W pracy wysunięto tezę istnienia ujemnego sprzężenia zwrotnego między stężeniem insuliny a uwalnianiem wisfatyny indukowanym glukozą. W hodowlanych adipocytach nie uzyskano żadnego lub tylko nieznaczny wpływ glukozy na uwalnianie wisfatyny w obecności insuliny. Ponadto podatność adipocytów na uwalnianie wisfatyny podczas inkubacji w glukozie *in vitro* różniła się istotnie między poszczególnymi hodowlami, zaś samo uwalnianie tej adipokiny zależało od czasu trwania i wielkości wzrostu stężenia glukozy. W opinii autorów, ilościowe określenie stężenia wisfatyny mogłoby posłużyć w przyszłości do oceny homeostazy glukozy [68]. Innymi czynnikami stymulującymi ekspresję wisfatyny wydają się być: hipoksja tkankowa oraz glikokortykosteroidy [70]. Odwrotny efekt zaobserwowano dla hormonu wzrostu i agonistów receptorów β -adrenergicznych [71]. Tioglitazon, będący agonistą receptorów PPAR γ , stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2, również hamował ekspresję genu wisfatyny *in vitro* [72]. Interesujące, że inny lek tej samej grupy, rosiglitazon, zastosowany w modelu zwierzęcym prowadził do wzrostu ilości mRNA wisfatyny w trzewnej tkance tłuszczowej. Przypuszcza się, iż przyczyną odmiennych wyników badań tej samej grupy leków jest najprawdopodobniej różnica w mechanizmie ich działania, polegająca na dodatkowych antyoksydacyjnych właściwościach tioglitazonu, które są niezależne od działań receptorowych [73]. Trzecim lekiem ze wspomnianej grupy, analizowanym w kontekście wpływu na stężenie omawianej adipocytokiny, był pioglitazon. W modelu zwierzęcym, poddanym dwutygodniowemu działaniu tego leku, zaobserwowano istotny wzrost stężenia wisfatyny w osoczu krwi, któremu towarzyszyły inne zmiany profilu metabolicznego. W populacji ludzkiej natomiast, zarówno w grupie z cukrzycą typu 2 jak i bez cukrzycy, zastosowanie tego leku w 3-tygodniowej terapii nie przyniosło podobnych rezultatów [74,75]. Zwiększoną syntezę wisfatyny wykazano również na modelu zwierzęcym poddanym działaniu innego leku aktywującego receptory PPAR α – fenofibratu [73]. Na podstawie powyższych doniesień wydaje się, iż w warunkach otyłości istnieje pewna zależność między ekspresją genu wisfatyny i jej osoczym stężeniem a aktywnością receptorów rodziny PPAR.

Wyniki badań doświadczalnych zarówno u zwierząt jak i u ludzi są kontrowersyjne. Niezgodności dotyczą zależności między osoczym stężeniem wisfatyny i ekspresją jej genu w adipocytach a masą tkanki tłuszczowej, wskaźnikiem insulinowrażliwości, wartościami BMI i obwodu talii, stężeniem glukozy w surowicy krwi oraz wartościami ciśnienia tętniczego. W niektórych badaniach przeprowadzonych u ludzi stwierdzono pozytywną korelację stężenia wisfatyny z ekspresją jej mRNA w trzewnej tkance tłuszczowej, z wartością BMI oraz procentową zawartością tłuszczu w organizmie [64, 76]. Znacząco wyższe stężenia omawianej proteiny występowały również u chorych z cukrzycą typu 2, a także typu 1 [77,78]. Z kolei w innych publikacjach zasugerowano, że nie tylko nie odgrywa ona znaczącej roli w rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2 [79], lecz może stanowić istotne ogniwo w patogenezie niedożywienia w przebiegu przewlekłej choroby nerek [80]. Marcinkowska i wsp., badający zależności między wisfatyną a parametrami gospodarki węglowodanowej, zaobserwowali podczas wykonywania testu doustnej tolerancji glukozy, że stężenia wisfatyny pozostały bez istotnych zmian w stosunku do wartości glikemii, w przeciwieństwie do wzrastających stężeń insuliny [81].

1.5.b. Adiponektyna

Adiponektyna jest białkiem o masie 30 kDa, należącym do grupy kolektyn [82, 83]. Została odkryta i opisana w latach 1995-1996 przez cztery niezależne grupy badaczy i z tego powodu posiada różne nazwy: apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), ACRP 30 (adipocyte complement-related protein 30 kDa), adipoQ, GBP 28 (gelatin binding protein of 28 kDa) [82, 84, 85]. Kodowana jest przez gen APM 1 znajdujący się na chromosomie 3q27 [86]. Produkowana jest przez zróżnicowane adipocyty i komórki macierzy tkankowej. Stwierdzono wyższą jej ekspresję w podskórnej tkance tłuszczowej w porównaniu z trzewną tkanką tłuszczową [52]. Adiponektyna krąży we krwi w dwóch formach: cząsteczki o pełnym składzie aminokwasowym (full length protein, fAD) oraz jako fragment zawierający C-końcową domenę globularną (glubular, gAD). Forma gAD wykazuje większą aktywność biologiczną. W osoczu spotyka się postać trimerową (low molecular weight complexes, LMW), heksamerową (medium molecular weight complexes, MMW) i multimerową (high molecular weight complexes, HMW) omawianego białka. Stwierdzono, że izomer HMW ma największe powinowactwo do receptorów zlokalizowanych w wątrobie i odgrywa główną rolę w korzystnych efektach działania tej adipokiny [87]. Aktualnie zidentyfikowano 2 rodzaje receptorów dla adiponektyny: AdipoR1-zlokalizowany głównie w mięśniach szkieletowych oraz AdipoR2- występujący głównie w wątrobie [88]. Syntezę i wydzielanie

adiponektyny pobudzają: insulina oraz agoniści PPAR- γ , zaś hamują: TNF α i agoniści PPAR- α [89].

Budowa strukturalna adiponektyny zbliżona jest do kolagenu typu VIII, X, TNF α oraz składowej komplementu C1q. Adiponektyna wiąże się z głównymi składowymi ścianą naczyniowej tj. z kolagenem typu I, III i V [84]. Stężenia osoczowe omawianej adipokiny mieszczą się w zakresie 5-30 $\mu\text{g/ml}$ [90] i zależą od płci. Stwierdzono, że stężenia adiponektyny w surowicy krwi są istotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn począwszy od okresu dojrzewania [91]. Niższe stężenia tego białka u dojrzewających chłopców są odwrotnie zależne od stężenia androgenów. Z obserwowanym dymorfizmem płciowym wiązać się może stwierdzana wyższa insulinowrażliwość u kobiet oraz wyższa zapadalność mężczyzn na choroby układu sercowo-naczyniowego [92].

Adiponektyna wykazuje właściwości przeciwmiażdżycowe, przeciwzapalne i przeciwdiabetogenne. Przeciwdziała ona adhezji monocytów do ścian naczyń poprzez hamowanie zależnej od TNF α ekspresji cząsteczek adhezyjnych sVCAM-1-1, sICAM-1-1 i selektyny E [93, 94]. Ponadto omawiana adipokina zmniejsza aktywność czynnika κB oraz wychwyty oksydowanych cząsteczek lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), hamuje przemianę makrofagów w komórki piankowate oraz zmniejsza proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń. Dodatkowo zwiększa produkcję tlenku azotu i stymuluje angiogenezę [52,95]. Podanie rekombinowanej adiponektyny zwierzętom doświadczalnym hamowało rozwój miażdżycy [96]. Ponadto stwierdzono, że adiponektyna odgrywa istotną rolę w metabolizmie tłuszczów i węglowodanów. Polega ona na zwiększeniu aktywności lipazy lipoproteinowej, stymulacji wychwyty wolnych kwasów tłuszczowych przez tkankę tłuszczową, a także ich oksydacji w mięśniach szkieletowych, przy równoczesnym preferencyjnym promowaniu utylizacji glukozy. Adiponektyna hamuje również glukoneogenezę wątrobową, przyczyniając się do poprawy insulinowrażliwości tkankowej [58,97,98]. Omawiana adipokina jest uważana przez niektórych badaczy za „adipostat” tj. czujnik masy tkanki tłuszczowej, który informuje o dostępności przestrzeni w obrębie tkanki tłuszczowej do magazynowania energii, a co za tym następuje, braku potrzeby jej akumulacji w innych narządach [54].

W licznych pracach stwierdzono, iż stężenie krążącej adiponektyny jest obniżone w otyłości, cukrzycy typu 2, w przebiegu innych stanów związanych z insulinopornością, m.in. w zespole policystycznych jajników [97, 99], a także w nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej serca [100, 101]. Jej stężenie wzrasta natomiast wraz z redukcją masy ciała, zarówno u osób bez jak i z rozpoznaną cukrzycą [102]. Stwierdzono ujemną korelację między

stężeniem adiponektyny a BMI, obwodem talii, WHR oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Podwyższone stężenia omawianej adipokiny obserwowano u chorych z anoreksją, mimo istotnego niedoboru wagi, w tym masy tkanki tłuszczowej, typowego dla tej grupy chorych [103]. W przeciwieństwie do wcześniej przytoczonych doniesień praca Oweckiego i wsp. dowiodła braku różnic w stężeniach adiponektyny między osobami otyłymi i szczupłymi, a także zaprzeczyła istnieniu jakichkolwiek związków tej adipokiny z insulinowrażliwością [104]. W badaniach prospektywnych Lindsay i wsp. wykazali, że w populacji Indian Pima osoby z wyższymi stężeniami adiponektyny we krwi nie rozwijały cukrzycy typu 2 [105]. Obserwacja ta przemawia za ochronną rolą adiponektyny przed rozwojem tej choroby. Stefan i wsp. dowiedli natomiast istnienia dodatkowej zależności między stężeniem tej adipokiny a aktywnością receptora insulinowego komórek mięśni szkieletowych oraz wartością insulinowrażliwości ocenianą metodą klamry metabolicznej. W cytowanej publikacji zaobserwowano, że podanie adiponektyny myszom zwiększa w próbkach mięśni szkieletowych ekspresję genów kodujących białka związane z transportem i oksydacją kwasów tłuszczowych (CD 36, oksydaza acyto-CoA) oraz białka rozprzegające proces oksydacyjnej fosforylacji – UCP (uncoupling proteins). W wątrobie natomiast stwierdzono obniżoną ekspresję białka CD 36 odpowiedzialnego za transport kwasów tłuszczowych, czym tłumaczono korzystny wpływ adiponektyny na stężenie triglicerydów w hepatocytach [106]. Wnioskiem z pracy Berga i wsp. było stwierdzenie, że poprawa insulinowrażliwości komórek wątroby jest przede wszystkim wynikiem hamowania procesu glukoneogenezy, nie zaś obniżenia zawartości triglicerydów. Podanie rekombinowanej adiponektyny zwierzętom doświadczalnym z cukrzycą typu 2 skutkowało przejściowym obniżeniem stężenia glukozy. Ten sam efekt uzyskano poprzez iniekcje omawianej adipokiny myszom ob/ob stanowiącym model doświadczalny cukrzycy typu 2 [107].

1.5.c. Leptyna

Odkryta w 1994 roku leptyna (leptos – gr. szczupły) jest białkiem o masie 16 kDa, zbudowanym z 167 aminokwasów, kodowanym u ludzi przez gen OB zlokalizowany na chromosomie 7q31.3 [108]. Produkowana jest głównie przez białą podskórną tkankę tłuszczową, w mniejszym stopniu przez brunatną tkankę tłuszczową. W niewielkich ilościach wydzielana jest również przez komórki dna żołądka, mózgu, wątroby, łożyska i mięśni szkieletowych. Leptyna odzwierciedla ilość tkanki tłuszczowej w ustroju, informuje organizm, że jego zasób energetyczny jest wystarczający do właściwego funkcjonowania. Działając przez podwzgórze, hamuje łaknienie, przez co zmniejsza przyswajanie produktów

energetycznych, a także pobudza termogenezę, przez co zwiększa wydatek energetyczny. Mechanizm działania leptyny prowadzący do zmniejszenia aktywności procesów anabolicznych polega na hamowaniu syntezy i uwalniania neuropeptydu Y, podwzgórzowego białka aguti (AgRP), galaniny, oreksyn i ghreliny. Poprzez zwiększenie sekrecji kortykoliberyny, melanotropiny, glukagonopodobnego peptydu 1 i proopiomelanokortyny, omawiana adipokina pobudza aktywność szlaku katabolicznego. Dodatkowe zwiększenie wydatkowania energii ustroju osiągane jest przez leptynę na drodze stymulacji aktywności układu współczulnego. Wiadomo również, że leptyna wywiera wpływ na angiogenezę, hematopoezę, aktywność układu odpornościowego, osteogenezę, wartości ciśnienia tętniczego oraz płodność [61, 109,110].

Leptyna oddziałuje na komórki efektorowe poprzez własny receptor błonowy ob-R, który występuje pod postacią izoform określanych jako: ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re. Izoformy te mają identyczne domeny wiążące ligand, lecz różnią się budową C-terminalnego końca, tj. domeną wewnątrzkomórkową. Ob-Rb - najdłuższa izoforma receptora ob-R, wykazuje największą ekspresję w podwzgórzu, uczestnicząc w przekazywaniu sygnału wewnątrzkomórkowego leptyny. Izoforma ob-Re receptora pozbawiona jest domeny wewnątrzkomórkowej oraz przezbłonowej i krąży w surowicy w formie rozpuszczalnej. Pozostałe izoformy zlokalizowane są głównie w tkankach obwodowych, tj. mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym, wątrobie, trzustce, kościach i gonadach [109, 111,112]. Stwierdzono, że w warunkach fizjologicznych wyższe stężenia leptyny występują u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Przyczyny wspomnianego dymorfizmu upatruje się w większej ilości podskórnej tkanki tłuszczowej cechującej płęć żeńską oraz w wpływie hormonów płciowych [113,114]. Leptyna uwalniana jest pulsacyjnie ze szczytem w godzinach nocnych [115]. Insulina, glikokortykosteroidy i TNF α zwiększają jej sekrecję, natomiast aminy katecholowe, testosteron, agoniści receptorów β -adrenergicznych i ligandy PPAR- γ – zmniejszają [116].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że uwarunkowany genetycznie brak leptyny lub obecność dysfunkcji jej receptora powodują rozwój otyłości, zaburzenia metabolizmu glukozy i niepłodność [108]. Podanie rekombinowanej postaci tego białka koryguje wspomniane zaburzenia [117]. W populacji ludzkiej odnotowano jedynie niewielką liczbę otyłych chorych, u których potwierdzono genetycznie uwarunkowaną hipoleptynię [118]. U zdecydowanej większości otyłych pacjentów stwierdza się bowiem istotnie podwyższone stężenia leptyny w surowicy, przyjmując, że otyłość jest stanem oporności na leptynę [119]. W wspomnianej populacji stwierdzono pozytywną zależność między stężeniem

omawianej adipokiny a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wartością BMI [120].

Na podstawie badań eksperymentalnych ustalono, że leptyna wpływa na metabolizm glukozy i lipidów. Hamuje podstawowe i stymulowane glukozą wydzielanie insuliny, obniża drugą fazę jej sekrecji. Omawiane białko pobudza syntezę glukozy w wątrobie, co stanowi działanie przeciwne do funkcji pełnionych przez insulinę. Jednocześnie wykazuje działanie podobne do insuliny hamując glikogenezę w hepatocytach [121,122]. W mięśniach szkieletowych leptyna działa synergicznie z insuliną zwiększając wychwytywanie glukozy poprzez nasilenie translokacji transportera GLUT-4 do powierzchni błony komórkowej oraz stymulując glikogenezę [123,124]. Jednakże działając w opozycji do insuliny, nasila oksydację kwasów tłuszczowych [125]. W obrębie tkanki tłuszczowej omawiana adipokina pobudza lipolizę i hamuje lipogenezę, wykazując działanie antagonistyczne do insuliny [123]. U ludzi powyższe zależności oraz istotność ich wpływu na metabolizm węglowodanów i lipidów są nadal przedmiotem badań. Heymsfield i wsp. wykazali, że podanie otyłym chorym rekombinowanej, egzogennej leptyny nie wpływa na tolerancję glukozy i insulinowrażliwość tkankową [126]. Wnioskiem z pracy Hukshorn i wsp., oceniających skuteczność i tolerancję 12-tygodniowego leczenia otyłych pacjentów rekombinowaną postacią tej adipokiny, był brak wpływu stosowanej terapii na redukcję masy ciała oraz korektę zaburzeń metabolicznych, poza nieznacznym obniżeniem stężenia triglicerydów, który nie osiągnął istotności statystycznej [127].

Aktualnie przedmiotem badań jest również rola leptyny w patogenezie kształtowania się blaszki miażdżycowej. Nie wyjaśniono, czy hiperleptynemia jest zjawiskiem wtórnym do wybiórczo zniesionej wrażliwości podwzgórza na tę adipokinę, czy też skutkiem pierwotnie istniejącej oporności obwodowej. Uważa się, iż hiperleptynemia zaburza funkcje komórek śródbłonna oraz przebieg hemostazy poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego, zwiększenie adhezji płytek krwi oraz stymulację migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń. Działając promiażdżycowo sprzyja rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego [110].

1.6. Powikłania zespołu metabolicznego

1.6.a. Zespół metaboliczny a choroby serca

Na podstawie licznych badań klinicznych i epidemiologicznych wiadomo, że rozpoznanie zespołu metabolicznego zdecydowanie predysponuje nie tylko do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, ale również zaburzeń rytmu, niewydolności serca, zatorowości płucnej czy nadciśnienia płucnego [128]. Metaanaliza 37 badań wykorzystujących definicje NCEP

ATP III i WHO obejmujących 43 kohorty (łącznie 172 573 osoby) populacji generalnej wykazała, że obecność zespołu metabolicznego zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu łącznie 1,78 razy. Związek ten pozostaje istotny także po wystandaryzowaniu poszczególnych składowych zespołu metabolicznego, co oznacza, że ryzyko wykracza poza predyspozycje związane z obecnością poszczególnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych go definiujących, takich jak: nadciśnienie tętnicze, otyłość, hiperglikemia czy dyslipidemia [129]. Wspomniane ryzyko jest dodatkowo potęgowane współobecnością cukrzycy typu 2 [130]. Wśród przyczyn przytoczonych zależności wymienia się: „endoteliopatię”, przyspieszony rozwój miażdżycy naczyń, w tym tętnic wieńcowych, zwiększoną aktywność prozakrzepową oraz nadmierną aktywność układu współczulnego [131].

Obecność nadciśnienia tętniczego jako składowej zespołu predysponuje do przerostu lewej komory serca oraz przerostu lewego przedsionka, co wtórnie może stać się przyczyną zaburzeń rytmu (najczęściej migotania przedsionków) oraz rozwoju lewokomorowej niewydolności serca. Udowodniono również, że niewydolność serca rozwija się u chorych z zespołem metabolicznym nawet przy braku nadciśnienia tętniczego czy organicznej choroby serca. Patologia ta wiąże się bowiem z obserwowaną w otyłości, zwiększoną objętością krwi krążącej, odpowiedzialną za zwiększenie rzutu serca. Następstwem tego jest powiększenie i ekscentryczny przerost lewej komory serca, co w efekcie skutkuje upośledzoną jej relaksacją. Przewlekłe zwiększone napięcie ścian serca prowadzi do upośledzenia kurczliwości miokardium. Dodatkową rolę w patogenezie niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu w tej grupie chorych odgrywać może otłuszczenie zwyradniające serca (*adipositas cordis*), w którego przebiegu obserwuje się uszkodzenie kardiomiocytów roboczych, tkanki bodźcotwórczej oraz przewodzącej przez adipocyty. Wspomniane zaburzenie predysponuje do rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej. Często towarzyszące zespołowi metabolicznemu: zespół bezdechu sennego, zatorowość płucna i niewydolność lewokomorowa, predysponują do rozwoju nadciśnienia płucnego i w konsekwencji do prawokomorowej niewydolności serca [132, 133].

1.6.b. Zespół metaboliczny a choroby płuc

Otyłość brzuszna stanowiąca element zespołu metabolicznego jest czynnikiem sprzyjającym zaburzeniom wentylacji. U osób otyłych obserwuje się zmniejszenie podatności klatki piersiowej oraz płuc, zaburzenie stosunku wentylacji do perfuzji, czego konsekwencją jest mniejsze wysycenie tlenem krwi, predysponujące do rozwoju niewydolności oddechowej.

Otyłość jest również jednym z czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, której głównym powikłaniem jest zatorowość płucna. Stwierdzono również, że u chorych z zespołem metabolicznym istotnie częściej występuje zespół bezdechu sennego o typie obturacyjnym [134].

1.6.c. Zespół metaboliczny a choroby nerek

Uważa się, iż funkcja nerek jest najsilniejszym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych i ryzyka sercowo-naczyniowego [135]. W materiałach biopsyjnych nerek otyłych chorych wykazano obecność zmian różniących się od obserwowanych w przebiegu nefropatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej. Postuluje się, iż nadmierna masa ciała prowadzi do hiperfiltracji nerkowej i kłębuszkowej, a następnie do białkomoczu i ogniskowego szkliwienia kłębuszków [136,137]. Hsu i wsp. wykazali obecność pozytywnej zależności między wartością BMI powyżej 25 kg/m² a ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek, która była istotna statystycznie nawet po skorygowaniu pod kątem wartości ciśnienia tętniczego oraz cukrzycy typu 2 [138]. W badaniu epidemiologicznym NHANES III zespół metaboliczny zwiększał ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby nerek (eGFR poniżej 60 ml/min) i mikroalbuminurii odpowiednio: 2,6 i 1,9 razy (skorygowane ryzyko względne). Ryzyko pojawienia się obu zaburzeń wzrastało wraz z ilością składowych zespołu metabolicznego od 1,89 do 5,85 razy. Zależności te były istotne statystycznie również po wykluczeniu chorych z cukrzycą typu 2 [139]. W prospektywnych badaniach kohortowych u 10% osób z rozpoznaniem zespołem metabolicznym zaobserwowano rozwój przewlekłej choroby nerek. Za czynniki predykcyjne jej wystąpienia uznano insulinooporność i hiperinsulinizm [140]. Wśród innych czynników wymienia się również lipotoksyczność nadmiernych ilości tłuszczów gromadzonych w nerkach, które mogą powodować uszkodzenie komórek mezangium i nabłonka oraz przyczyniać się do postępu choroby nerek [141].

Reasumując, zespół metaboliczny, nawet przy braku zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego, predysponuje do rozwoju przewlekłej choroby nerek. Uważa się, iż u tych chorych pojawienie się dysfunkcji nerek znacznie wyprzedza rozwój nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy typu 2, zaś sama patologia ma inny mechanizm niż stwierdzony w nefropatii nadciśnieniowej czy cukrzycowej.

1.6.d. Zespół metaboliczny a choroby przewodu pokarmowego

Otyłość oraz towarzyszące jej zaburzenia metaboliczne sprzyjają wystąpieniu takich chorób przewodu pokarmowego jak: kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, ostre i

przewlekłe zapalenia trzustki. Podstawowe znaczenie w patogenezie wspomnianych chorób odgrywa nieprawidłowy metabolizm lipidów. Hipertriglicerydemia, podwyższone stężenie lipoprotein LDL oraz małych gęstych LDL, a także obniżone stężenie lipoprotein HDL sprzyjają formowaniu się złogów cholesterolowych w pęcherzyku żółciowym oraz nadmiernej kumulacji lipidów w hepatocytach [142].

1.6.e. Zespół metaboliczny a onkogeneza

W ostatnich latach podkreśla się znaczenie otyłości brzusznej oraz współistniejących z nią insulinooporności i hiperinsulinemii w rozwoju nowotworów. W patogenezie wspomnianej patologii bierze się pod uwagę przede wszystkim potencjalnie onkogenny wpływ insuliny wykazującej działanie mitogenne [143]. Na podstawie licznych badań w populacjach otyłych chorych, z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą typu 2, potwierdzono istotnie większą zapadalność na raka trzustki, pierwotnego raka wątroby, raka jelita grubego, raka sutka oraz endometrium [144].

2. Nadciśnienie tętnicze

2.1. Zarys historyczny i definicja nadciśnienia tętniczego

Znacznym wkładem w dzisiejszą wiedzę na temat nadciśnienia tętniczego było rozpoczęte w 1948r. badanie we Framingham w Stanach Zjednoczonych. Stwierdzono w nim między innymi, że długość życia mężczyzn i kobiet chorujących na nadciśnienie tętnicze w 50 roku życia jest krótsza od oczekiwanej o 5,1 lat u mężczyzn i 4,9 lat u kobiet. Wykazano również, że 10-letnie ryzyko wystąpienia częstego powikłania nadciśnienia tętniczego, jakim jest udar mózgu, wzrasta wraz ze zwiększeniem się liczby czynników ryzyka współistniejących z nadciśnieniem tętniczym. Badanie to dostarczyło również dowodów na wpływ izolowanego nadciśnienia skurczowego na częstość incydentów sercowo-naczyniowych [145]. W połowie ubiegłego wieku Sir George Pickering i wsp. opracowali metodę ciągłego monitorowania ciśnienia tętniczego metodą inwazyjną, a Irvine Page, współodkrywca angiotensyny, sformułował teorię mozaikową nadciśnienia tętniczego oraz jako pierwszy zwrócił uwagę na wieloczynnikowy, złożony charakter patogenezy omawianej jednostki chorobowej. W tym samym czasie Ulf von Euler, odkrywca noradrenaliny, opracował metodę oznaczania katecholamin w moczu oraz stworzył podstawy diagnostyki biochemicznej guza chromochłonnego, którą w późniejszych latach poszerzono o oznaczanie metabolitów amin katecholowych. W latach 60-tych John Laragh i wsp. ogłosili, że chorych z wysoką aktywnością reniny cechuje większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych

oraz wykazali, że angiotensyna II pobudza sekrecję aldosteronu, którego wysokie stężenia występują u chorych z nadciśnieniem tętniczym złośliwym [146].

W ostatnich kilku dekadach dokonał się olbrzymi postęp w wiedzy dotyczącej genetycznego podłoża nadciśnienia tętniczego, biologii ściany naczyniowej oraz właściwości molekularnych wielu związków przyczyniających się do rozwoju nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego. Poznano nowe właściwości śródbłonna naczyniowego, zidentyfikowano substancje przez niego wytwarzane: tlenek azotu, prostacyklinę, endotelinę i in. Opisano mechanizmy uszkodzenia jego struktury oraz następstwa, wykazując związek patologii śródbłonkowej z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Poznano właściwości angiotensyny II, najpierw wazokonstrykcyjne, później mitogenne, prozapalne, prozakrzepowe oraz proaterogenne. Wykazano nowe miejsca syntezy aldosteronu (serce, naczynia) oraz jego wpływ na włóknienie w układzie sercowo-naczyniowym. Burzliwy rozwój dotyczył również diagnostyki nadciśnienia tętniczego i jego wczesnych powikłań, a także ich farmakoterapii.

Trwające w ostatnim pięćdziesięcioleciu badania epidemiologiczne i kliniczne doprowadziły do uściślenia definicji nadciśnienia tętniczego oraz opracowania zasad jego kategoryzacji, a także obliczania ryzyka globalnego związanego z wartościami ciśnienia i współistniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

W 2003 roku Towarzystwa Europejskie (ESH, ESC) wyróżniły następujące postacie ciśnienia tętniczego mierzonego metodą tradycyjną:

- a. ciśnienie tętnicze optymalne – $< 120/80$ mmHg;
- b. ciśnienie tętnicze prawidłowe – $120-129/80-84$ mmHg;
- c. ciśnienie tętnicze wysokie prawidłowe – $130-139/85-89$ mmHg;
- d. nadciśnienie tętnicze łagodne (stopień 1) – $140-159/90-99$ mmHg;
- e. nadciśnienie tętnicze umiarkowane (stopień 2) – $160-179/100-109$ mmHg;
- f. nadciśnienie tętnicze ciężkie (stopień 3) – $\geq 180/110$ mmHg;
- g. nadciśnienie tętnicze izolowane skurczowe – $SBP \geq 140$ mmHg, $DBP < 90$ mmHg [147].

Wytyczne amerykańskie pochodzące z tego samego roku (7 Raport JNC) podają tę samą wartość odcięcia „normy” od „patologii”, rozpoznając nadciśnienie tętnicze od wartości $140/90$ mmHg. Jednocześnie wprowadzają termin stanu przednadciśnieniowego dla wartości ciśnień przedziału: $120-139/80-89$ mmHg („europejskie” ciśnienie prawidłowe i wysokie prawidłowe), podkreślając tym samym zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego już na tym etapie zaawansowania. Inną różnicą między wspomnianym raportem a

wytycznymi europejskimi jest wyróżnienie tylko dwóch okresów nadciśnienia tętniczego w przedziałach ciśnień: 140-159/90-99 mmHg (stopień 1) i $\geq 160/100$ mmHg (stopień 2) [148].

W najnowszych wytycznych europejskich (ESH, ESC) z 2007 roku podtrzymano wcześniejszą klasyfikację zaproponowaną w 2003 roku. Dodatkowo zalecono stopniowanie izolowanego nadciśnienia tętniczego skurczowego w zależności od wartości ciśnienia skurczowego, analogicznie jak dla nadciśnienia tętniczego skurczowo-rozkurczowego.

Do rozpoznania nadciśnienia tętniczego upoważnia stwierdzenie podczas minimum 2 wizyt lekarskich ciśnienia tętniczego $\geq 140/90$ mmHg będącego średnią z co najmniej dwóch pomiarów wykonanych w trakcie jednej wizyty zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

2.2. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego

Szacuje się, iż na nadciśnienie tętnicze cierpi ponad 20% dorosłej populacji. W Polsce na tę chorobę choruje ponad 8 milionów Polaków po 15 roku życia. Badanie populacji warszawskiej w 2001 roku (Pol-MONICA Bis) wykazało, że na nadciśnienie tętnicze choruje 48,8% mężczyzn i 36,2% kobiet w wieku średnim. U 36,3% mężczyzn i 21,5% kobiet choroba ta pozostaje niewykryta, u 27,8% mężczyzn i 26,6% kobiet jest nieleczona, natomiast u 27,3% mężczyzn i 37% kobiet leczenie jest nieefektywne. Zaledwie u 8,6% mężczyzn i 14,9% kobiet z wykrytym i leczonym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono oczekiwany efekt terapeutyczny. Wśród najczęstszych patologii towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu wymienia się: zaburzenia gospodarki lipidowej (62,1% mężczyzn i 60,5% kobiet) oraz nadmierną masę ciała (75% mężczyzn i 61,5% kobiet) [149]. Równie niekorzystne są doniesienia amerykańskie oraz pochodzące z innych krajów Europy Zachodniej. Wyniki badania NHANES ujawniły, że w ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze 68% osób było świadomych swojej choroby, 53% leczono hipotensyjnie uzyskując zadowalający efekt hipotensyjny u 27% [17]. Wyniki brytyjskiego badania Heath Survey wskazują, że zaledwie 40% cierpiących na nadciśnienie tętnicze zdawało sobie sprawę z obecności choroby, 26% miało zaordynowane leczenie hipotensyjne, zaś zadowalający efekt leczenia odnotowano zaledwie u 6% chorych [150].

U przeważającej większości, bo u ponad 90% chorych, nadciśnienie tętnicze ma charakter pierwotny i ujawnia się najczęściej między 30 a 50 rokiem życia. Częściej występuje u kobiet, u których charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem i mniejszym odsetkiem powikłań narządowych. Najczęściej rozpoznawane jest przypadkowo, podczas pomiaru dokonywanego na wizycie kontrolnej lub związanej z inną jednostką chorobową. Początkowo cechuje się

przebiegiem bezobjawowym, by stać się jawnym klinicznie w zaawansowanym okresie, któremu towarzyszy wystąpienie powikłań narządowych [151].

2.3. Przyczyny nadciśnienia tętniczego pierwotnego

Przyjmuje się, że patogeneza nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, a przyczyną ujawnienia się choroby może być zaburzenie działania jednego lub kilku układów odpowiedzialnych za regulację ciśnienia tętniczego. Około 40% zmienności wartości ciśnienia tętniczego w populacji może być zdeterminowane działaniem produktów określonych genów. Jednak dopiero skojarzone działanie czynników genetycznych i środowiskowych prowadzi do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego, co stanowi główną fenotypową cechę nadciśnienia pierwotnego [152].

Istnieje niewiele postaci nadciśnienia tętniczego o udokumentowanym podłożu monogenowym. Należą do nich m.in.: zespół Liddle'a, zespół Gordona czy hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami. W przeciwieństwie do nich, w przebiegu nadciśnienia tętniczego pierwotnego określone allele genów "kandydatów" jedynie predysponują do wyższych wartości ciśnienia tętniczego, określanego jako tzw. fenotyp końcowy. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się fenotypom pośrednim, takim jak insulinooporność, sodowrażliwość, stanowiącym odzwierciedlenie ekspresji wspomnianych genów. Wykazano, że w rozwoju nadciśnienia tętniczego pierwotnego znaczenie mają polimorfizmy genów: angiotensynogenu, konwertazy angiotensyny, receptora AT1, podjednostki β_3 białka G, receptora β_2 -adrenergicznego, α -adducyny, śródbłonkowej syntazy tlenu azotu i in. Potwierdzono również rolę małej masy urodzeniowej, hiperinsulinemii, zwiększonej aktywności układu renina – angiotensyna - aldosteron, nadmiernej stymulacji układu współczulnego, dysfunkcji śródbłonka naczyniowego oraz szeregu substancji takich jak serotonina, medullipina w patogenezie omawianej jednostki chorobowej [152].

O roli czynników środowiskowych w patogenezie nadciśnienie tętniczego świadczy zależność wysokości ciśnienia tętniczego krwi od miejsca zamieszkania osób o podobnym „podłożu genetycznym” oraz od preferowanego stylu życia. Na świecie najniższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego odnotowano wśród mieszkańców wiejskich Afryki. Częstość ta jest kilkakrotnie wyższa u ich potomstwa przesiedlonego w rejon Ameryki Północnej. Do czynników cywilizacyjnych o działaniu presyjnym zalicza się: zwiększoną podaż sodu w diecie, otyłość, stres, zwiększone spożycie alkoholu [153].

2.4. Rola wybranych adipokin w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Obecnie przedmiotem badań jest istnienie zależności między rozwojem nadciśnienia tętniczego a uwalnianymi przez tkankę tłuszczową adipokinami, wśród których znajdują się wspomniane wcześniej: leptyna, adiponektyna i wisfatyna.

W warunkach doświadczalnych wykazano liczne, potencjalnie hipertensyjne działania leptyny. Stwierdzono, że omawiana adipokina zwiększa aktywność układu współczulnego [154] oraz wpływa na regulację wolemii poprzez stymulację diurezy i natriurezy [155]. Ponadto udowodniono, że wykazuje działanie ośrodkowe, pobudzając receptor melanokortynowy-4 (MC-4R) i zmniejszając uwalnianie neuropeptydu Y z podwzgórza, który wywiera działanie naczyniozwężające [156,157]. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazały, że dożylna infuzja oraz podanie do komór ośrodkowego układu nerwowego (OUN) egzogennej leptyny wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego. Na uwagę zasługuje fakt, że działanie hipertensynogenne leptyny pojawia się po dwóch dniach od rozpoczęcia infuzji dożylnnej i zanika po zaprzestaniu wlewu. Podanie leptyny do komór OUN szczurom powoduje znacznie szybszy (już po około 30 minutach) wzrost ciśnienia tętniczego z towarzyszącym zwiększeniem częstości pracy serca [154,158,159]. W badaniach klinicznych również obserwowano istotnie zwiększone stężenie leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz korelację między tym stężeniem a wartościami ciśnienia tętniczego [160, 161]. Stwierdzono także podwyższone stężenie tej adipokiny u potomstwa chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [162]. U ludzi potwierdzono również, obserwowane wcześniej u zwierząt, presyjne działanie leptyny oraz jej związek z wzrostem częstości pracy serca [163]. Takekoshi i wsp. w badaniach na hodowlach komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy wykazali, że leptyna bezpośrednio stymuluje zarówno syntezę, jak i uwalnianie katecholamin poprzez wzrost aktywności hydroksylazy tyrozyny [164]. Wiadomo również, że leptyna, oprócz działania presyjnego, może uszkadzać ścianę naczyniową. Wykazuje bowiem cechy właściwe czynnikom wzrostu stymulując proliferację i migrację komórek mięśni gładkich aorty oraz promując nowotworzenie naczyń [165,166]. Możliwe więc, że odgrywa ona istotną rolę w generowaniu przerostu mięśnia sercowego, będącego jednym z częstszych powikłań nadciśnienia tętniczego.

Na podstawie dotychczasowych badań eksperymentalnych i klinicznych rozważa się udział adiponektyny w regulacji ciśnienia tętniczego oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Adamczak i wsp., stwierdzili odwrotną zależność między stężeniem tej adipokiny a średnią wartością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, DBP)

u 33 osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz 33 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [100]. Podobne rezultaty uzyskali Yamamoto i wsp. [167]. Badając młode osoby z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, Kazumi i wsp. wykazali istotnie niższe stężenia adiponektyny w tej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną [168]. Odmienne rezultaty uzyskali Cendrowska-Demkow i wsp. W cytowanej pracy nie stwierdzono różnic w stężeniu omawianej adipokiny między grupą młodych, szczupłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym a grupą kontrolną [169]. Wnioskiem z pracy Furuhashi i wsp. było stwierdzenie, że istotnie obniżone stężenia adiponektyny cechują chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z insulinoopornością [170]. Patel i wsp. stwierdzili natomiast, że obecnie nie ma wystarczającej liczby danych pozwalających jednoznacznie potwierdzić rolę adiponektyny w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Ich zdaniem, hipoadiponektynemia może być wykładnikiem zaawansowanej postaci nadciśnienia tętniczego, współistniejącej otyłości, zaburzeń metabolicznych oraz obecności powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego [171]. Hong i wsp. wykazali, istotnie niższe stężenia adiponektyny w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym powikłanym przerostem oraz dysfunkcją rozkurczową lewej komory serca. Stwierdzili zależność między stężeniem omawianej adipokiny a współczynnikiem E/A oraz czasem rozkurczu izowolumetrycznego [172].

Dotychczas ukazały się pojedyncze doniesienia badające potencjalny udział wisfatyny w procesie rozwoju nadciśnienia tętniczego. W analizowanej przez Dogru i wsp. populacji 33 młodych chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, nie stwierdzono żadnego związku między osoczym stężeniem wisfatyny a wartością ciśnienia tętniczego [173].

2.5. Rola insulinooporności w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Uważa się, że insulinooporność odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Istotne wydaje się współwystępowanie genetycznie uwarunkowanej predyspozycji do rozwoju tej choroby z podatnością na niekorzystne efekty działania insuliny oraz z procesem starzenia się. Ponadto rozważa się udział innych czynników sprzyjających, takich jak obecność chorób towarzyszących i ich leczenie, a także rozkład tkanki tłuszczowej i brak aktywności fizycznej [174]. Bao i wsp. dowiedli, że obniżenie wrażliwości na insulinę może poprzedzać wystąpienie nadciśnienia tętniczego u zdrowych osób niezależnie od innych czynników ryzyka [175]. Istotny związek insulinooporności i hiperinsulinemii z rozwojem nadciśnienia tętniczego wykazano w licznych badaniach klinicznych, zarówno w populacjach

otyłych, jak i szczupłych chorych [176,177,178,179]. U osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano występowanie „insulinooporności selektywnej”, dotyczącej prawie wyłącznie metabolizmu glukozy [180]. Zdaniem badaczy, wspomniana patologia ma charakter tkankowo swoisty, gdyż dotyczy głównie mięśni szkieletowych [181] oraz metabolicznie swoisty, związany z procesem glikogenogenezy [182]. Hiperinsulinemia, rozwijająca się wtórnie do obniżonej wrażliwości tkankowej na insulinę wywiera niekorzystny wpływ na nerki, układ współczulny i naczynia krwionośne, uruchamiając mechanizmy sprzyjające rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Towarzyszy jej bowiem zmniejszona produkcja tlenku azotu skutkująca osłabieniem działania naczyniorozszerzającego [183], wzmożona produkcja endoteliny-1, będącej silną substancją naczyniokurczącą [184] oraz wzrost stężenia CRP, wyrażający stan subklinicznego zapalenia [185]. Insulina wzmacnia retencję sodu w cewkach nerkowych, przez co zwiększa objętość krwi krążącej, nasila aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz działanie naczynioskurczowe angiotensyny II [186]. Stwierdzono również, że omawiany hormon zwiększa stężenie wapnia w komórkach ścian naczyń i kłębuszkach nerkowych, wykazuje działanie mitogenne nasilając proliferację komórek mięśni gładkich i fibroblastów, a także stymuluje układ współczulny [187]. Jednakże nie wszystkie badania potwierdzają rolę insulinooporności i hiperinsulinemii jako czynnika sprawczego nadciśnienia tętniczego [188]. U zwierząt doświadczalnych stały wlew insuliny utrzymujący przewlekłe stan hiperinsulinemii nie wiązał się z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego mimo uzyskanej zwiększonej nerkowej resorpcji sodu, zmniejszonej masy nerek oraz obserwowanego przyrostu masy ciała [189]. Mark i wsp. stwierdzili prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego u osób z podwyższonymi stężeniami insuliny [190]. Nie wykazano związku między insulinoopornością u chorych z zespołem policystycznych jajników a wartościami ciśnienia tętniczego [191]. Wydaje się więc, że rola insulinooporności w patogenezie nadciśnienia tętniczego, podobnie jak rola adipokin, wymagają dalszych badań.

2.6. Powikłania nadciśnienia tętniczego

Powszechnie wiadomo, że nadciśnienie tętnicze nieleczone lub leczone niewystarczająco prowadzi do uszkodzenia serca, naczyń oraz upośledzenia czynności nerek i narządu wzroku. Wśród najczęstszych powikłań sercowo-naczyniowych omawianej jednostki chorobowej wymienia się: nasilenie miażdżycy tętnic obwodowych, zwiększenie sztywności naczyń, rozwój choroby niedokrwiennej serca, pojawienie się zaburzeń rytmu serca, w tym najczęściej migotania przedsionków, niewydolność serca, rozwarstwienie aorty, a także udary mózgu

krwotoczne lub niedokrwienne. Skutkiem nadciśnienia tętniczego jest także rozwój retinopatii związanej z obecnością zmian czynnościowych i strukturalnych naczyń siatkówki, pojawieniem się wybroczyn, wysięków oraz obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, które prowadzą do istotnego pogorszenia widzenia. Niezwykle istotnym powikłaniem nadciśnienia tętniczego jest również pojawienie się przewlekłej choroby nerek objawiającej się białkomoczem, wzrostem stężenia kreatyniny i prowadzącej do rozwoju niewydolności nerek. O istnieniu subklinicznych uszkodzeń narządowych, wtórnych do nadciśnienia tętniczego, świadczą: przerost lewej komory serca uwidoczniiony w EKG lub echokardiografii, pogrubienie kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej ($>0,9$ mm) lub obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej, szyjno-udowa prędkość fali tętna > 12 m/s, wskaźnik kostkowo-ramienny $< 0,9$, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (1,2-1,4 mg/dl dla kobiet i 1,3-1,5 mg/dl dla mężczyzn), zmniejszone przesączanie kłębuszkowe (< 60 ml/min/1,73 m²) lub zmniejszony klirens kreatyniny (< 60 ml/min), a także występowanie mikroalbuminurii (wydalanie albumin z moczem w ilości 30-300 mg/24h lub iloraz stężenia albuminy i kreatyniny w próbce moczu ≥ 22 mg/g u mężczyzn i ≥ 31 mg/g u kobiet).

Wspomniane wyżej skutki nieleczzonego lub leczonego niewystarczająco nadciśnienia tętniczego uważane są za bardzo istotne czynniki wpływające na całkowite tzw. ryzyko sercowo-naczyniowe, dlatego też używa się ich do stratyfikacji wspomnianego ryzyka. Już badanie Hypertension Detection and Follow-up Program ujawniło, że pojawienie się objawów świadczących o uszkodzeniu narządowym wyraźnie zwiększa ryzyko zgonu, na przykład: wzrost stężenia kreatyniny w surowicy ($\geq 1,7$ mg/dl) - o 180%, przebyte zawału serca lub obecność przerostu mięśnia lewej komory - o 60%, przebyte udaru mózgu - o 80%, wystąpienie chromania przestankowego - o 40% [192].

3. Cele pracy

1. Ocena stężeń wisfatyny, adiponektyny i leptyny w populacjach: chorych z zespołem metabolicznym, nadciśnieniem tętniczym samoistnym i u osób zdrowych.
2. Poszukiwanie zależności pomiędzy badanymi adipokinami a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi oraz wartościami ciśnienia tętniczego.
3. Ocena insulinooporności w badanych populacjach oraz poszukiwanie zależności pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi oraz wartościami ciśnienia tętniczego.

4. Materiał i metody

4.1. Badana populacja

Protokół badania uzyskał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 774/06). Wszyscy pacjenci uzyskali ustną oraz pisemną informację o celu i zasadach badania. Udział w badaniu był dobrowolny.

Badaniem objęto chorych z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego oraz z Przyklinicznej Poradni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych.

Kryteria włączenia do badania

Bezwzględny warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

W chwili włączenia do badania pacjenci spełniali następujące warunki:

1. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego w oparciu o wytyczne IDF z 2005r. z wyłączeniem cukrzycy - grupa badana nr 1;
2. Kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego samoistnego w oparciu o wytyczne europejskie (ESH, ESC) oraz amerykańskie (7 Rraport JNC) - grupa badana nr 2;
3. Wiek pacjentów: 20 - 69 lat;
4. U pacjentów zażywających leki hipotensyjne oraz leki hipolipemizujące odstawiono leki na okres 7-14 dni (statyny) oraz 5-7 dni (leki hipotensyjne).

Kryteria wykluczenia z badania

1. Wtórna postać nadciśnienia tętniczego lub otyłości
2. Wiek \geq 70 lat

3. Brak stabilizacji masy ciała w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenia do badania
4. Choroba nowotworowa
5. Choroby układowe
6. Cukrzyca
7. Zaburzenia endokrynologiczne mogące mieć wpływ na przebieg badania
8. Zaburzenia elektrolitowe (pomiary mieszczące się poza wartościami referencyjnymi)
9. Ostra lub przewlekła choroba nerek (wzrost kreatyninemia $>$ górnej granicy normy i/lub kliniczne objawy uszkodzenia nerek i/lub obniżenie wielkości filtracji kłębuszkowej $<$ 90ml/min)
10. Niewydolność serca skurczowa i/lub rozkurczowa
11. Choroby wątroby (wzrost stężenia Alat i/lub Aspat $>$ górnej granicy normy i/lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby)
12. Choroby psychiczne
13. Nadmierne spożycie alkoholu [spożycie: $>$ 20 gramów czystego alkoholu dziennie - dwóch standardowych drinków (mężczyźni), $>$ 10 gramów czystego alkoholu dziennie – jednego standardowego drinka (kobiety)]
14. Inne uwarunkowania, które mogą stanowić jakiekolwiek ryzyko dla pacjenta podczas przeprowadzania badania

Do badania ostatecznie włączono 68 pacjentów, których podzielono na 3 grupy.

Do pierwszej grupy badanej włączono 31 pacjentów (13 kobiet i 18 mężczyzn, średnia wieku 50,5 lat) spełniających kryteria zespołu metabolicznego.

Drugą grupę stanowiło 22 chorych (10 kobiet i 12 mężczyzn, średni wiek 45,2 lat) z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym samoistnym.

Trzecią grupę stanowiło 15 zdrowych pacjentów, porównywalnych pod względem wieku z badanymi grupami (11 kobiet i 4 mężczyzn, średni wiek 48,1 lat).

4.2. Metodyka

U każdego chorego, po wstępnym zakwalifikowaniu do badania na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia, wykonano omówione poniżej czynności oraz badania.

Badanie podmiotowe

Zebrano szczegółowy wywiad na temat dotychczas zdiagnozowanych chorób oraz aktualnych dolegliwości. Analizie poddano dotychczasową i bieżącą dokumentację medyczną (karty poprzednich hospitalizacji, wyniki badań biochemicznych, badań dodatkowych, konsultacji

specjalistycznych) oraz zażywane leki, zwracając uwagę na preparaty wpływające na wartość ciśnienia tętniczego oraz na insulinowrażliwość tkanek np. środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza. Pytano o stosowane używki.

Badanie przedmiotowe

1. Pomiary antropometryczne

Wykonano pomiar aktualnej masy ciała i wzrostu (w białiznie, bez obuwia, rano, na czczo). Do pomiaru masy ciała użyto wagi elektronicznej mierzącej z dokładnością do 0,1 kg. Wszystkim badanym zmierzono obwód talii (mierzony w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego i górnym grzebieniem kości biodrowej) i bioder (mierzony na wysokości krętarzy większych). Wzrost oraz obwody talii i bioder określono z dokładnością do 0,5 cm. Obwód talii ≥ 80 cm dla kobiet oraz ≥ 94 cm dla mężczyzn przyjęto za wykładnik otyłości brzusznej.

Wyniki powyższych pomiarów wykorzystano do obliczenia wskaźnika masy ciała (BMI), który obliczono ze wzoru:

$$\text{BMI} = \text{waga [kg]} / (\text{wzrost [m]})^2$$

Prawidłową masę ciała rozpoznawano, gdy wartość BMI była mniejsza niż 25 kg/m^2 . O nadwadze świadczyła wartość BMI między 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$. Jako otyłych klasyfikowano chorych z wartością BMI równą lub przekraczającą 30 kg/m^2 .

U wszystkich badanych oznaczono względną oraz bezwzględną zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie metodą bioimpedancji elektrycznej z wykorzystaniem aparatu Bodystat 1500 firmy Bodystat Ltd.

Pomiar opiera się na różnicy w przewodzeniu prądu przez zły przewodnik, jakim jest tkanka tłuszczowa oraz przez dobry przewodnik, do którego należy beztłuszczowa masa ciała zawierająca wodę i elektrolity. Stosuje się dwie częstotliwości: 50 kHz – przenikającą do komórek i dającą pomiar wody całkowitej w organizmie oraz 1 kHz- nie przenikającą do komórek i odzwierciedlającą ilość wody pozakomórkowej. W trosce o dokładność pomiaru zadbano o prawidłowe nawodnienie badanych. Nie wykonywano badania u chorych odwodnionych lub z obecnymi obrzękami obwodowymi. Zgodnie z instrukcją obsługi aparatu przyklejono każdemu z pacjentów łącznie cztery elektrody na prawej dłoni i prawej stopie badanych oraz wprowadzono żądane dane dotyczące masy ciała, wzrostu, płci i aktywności

fizycznej badanych. Na podstawie pomiarów i danych aparat oblicza zawartość tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała oraz całkowity wydatek energetyczny pacjenta.

2. Pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano trzykrotnie, w pozycji siedzącej, po 10-cio minutowym odpoczynku, przy pomocy sfigomanometru rtęciowego. W okresie poprzedzającym pomiary chorzy przez minimum 60 minut nie pili kawy lub herbaty oraz nie palili papierosów. Do pomiaru zastosowano mankiety z poduszką gumową o szerokości 12 cm i długości 35 cm. W przypadku osób otyłych stosowano mankiety szersze, zgodnie z wytycznymi. Mankiet założono tak, aby jego dolny brzeg znajdował się 3 cm powyżej dołu łokciowego. Stetoskop przyłożono w okolicy dołu łokciowego, w miejscu maksymalnego tętnienia tętnicy ramiennej. Słupek rtęci w manometrze obniżano z szybkością średnio 2-3 mmHg/sek. Pojawienie się tonów Korotkowa (faza I) uznano za wartość skurczową ciśnienia tętniczego, zaś ich ustąpienie (faza V) – za wartość rozkurczową ciśnienia tętniczego. Zarówno skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzono z dokładnością do 2 mmHg. Na podstawie średniej z trzech pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych w ciągu trzech kolejnych dni poprzedzających pobranie krwi obliczono średnie ciśnienie tętnicze skurczowe oraz rozkurczowe.

Badania laboratoryjne

Krew żylną do badań pobrano:

- a) rano, na czczo, po 12 godzinach od ostatniego posiłku, celem wykonania oznaczeń: morfologii, OB, elektrolitów, kreatyniny, aminotransferaz, parametrów gospodarki lipidowej, glukozy oraz wisfatyny, adiponektyny, leptyny i insuliny;
- b) w 120 minucie testu doustnej tolerancji glukozy celem wykonania oznaczeń: glukozy, insuliny, wisfatyny i adiponektyny;

Oznaczenia:

- morfologia – przy użyciu systemu Cell-Dyn 3700;
- OB – z wykorzystaniem zestawu firmy Sarstedt;
- elektrolity: sód-Na i potas-K (mmol/l) – oznaczono metodą potencjonometrii pośredniej;

Normy laboratoryjne:

Na: 136-145 mmol/l

K: 3,5-5,1 mmol/l

- aminotransferazy: alaninowa –Alat (U/l) i asparaginianowa – Aspat (U/l) z wykorzystaniem metody enzymatycznej;

Normy laboratoryjne:

Alat: 10-45 U/l

Aspat: 13-35 U/l

- kreatynina ($\mu\text{mol/l}$) - przy użyciu metody kalorymetrycznej Jaffa;

Celem przeliczenia stężenia kreatyniny z $\mu\text{mol/l}$ na mg/dl zastosowano przelicznik:

$$1 \text{ mg/dl} = 1 \mu\text{mol/l} \times 0,011$$

Wartość filtracji kłębuszkowej (GFR) obliczono w oparciu o wzór Cockrofta-Gaulta:

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{waga}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny}} \times C$$

C — stała: dla mężczyzn — 1, dla kobiet — 0,85

Normy laboratoryjne:

Kreatynina: 53-115 $\mu\text{mol/l}$

GFR: 130 \pm 20 ml/min/1,73m^2 (mężczyźni), 115 \pm 15 ml/min/1,73m^2 (kobiety)

- parametry gospodarki lipidowej (mmol/l):

Oznaczono stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, frakcji HDL oraz triglicerydów metodą enzymatyczną z wykorzystaniem testów komercyjnych;

Normy laboratoryjne:

TChol: 3,9-5,2 mmol/l

HDLChol: 0,9-1,8 mmol/l (mężczyźni), 1,0-2,1 mmol/l (kobiety)

LDLChol: 0-3,5 mmol/l

TG: 0,3-1,7 mmol/l

- glikemia (mmol/l) na czczo i w doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT)

Po pobraniu na czczo krwi do badań, u wszystkich badanych wykonano test doustnej tolerancji glukozy. Zgodnie z przyjętym schematem, pacjent wypijał 75g glukozy rozpuszczonej w 300ml przegotowanej wody. Następnie w spoczynku, nie przyjmując żadnych pokarmów ani płynów oraz nie paląc tytoniu, oczekiwał 120 minut na ponowne pobranie krwi.

Glukozę oznaczano w osoczu krwi żyłnej metodą enzymatyczną z użyciem testów komercyjnych. Celem przeliczenia wartości glikemii z mmol/l na mg/dl zastosowano przelicznik: 1 $\text{mmol/l} = 18,1 \text{ mg/dl}$.

Normy laboratoryjne:

Glikemia na czczo:

< 100 mg/dl (< 5,6mmol/l) – Prawidłowa glikemia na czczo

100 -125 mg/dl (5,6 – 6,9mmol/l) – Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)

≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) – Cukrzyca

Glikemia w 120 minucie OGTT:

< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) – Prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)

140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/l) – Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)

≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) – Cukrzyca

- insulina (μU/ml) w surowicy na czczo i w 120 minut po obciążeniu 75g glukozy, metodą radioimmunometryczną, przy pomocy zestawu firmy Biosource Europe S.A.

Metoda radioimmunometryczna (RIA -ang. *Radio Immuno Assay*) jest metodą immunochemiczną wykrywającą reakcję antygenu ze swoistym dla niego przeciwciałem w oparciu o pomiar radioaktywności izotopu promieniotwórczego, którym wyznakowany jest jeden ze składników reakcji (antygen lub przeciwciało).

W zastosowanej metodzie występowały 2 rodzaje antygenów. Pierwszy stanowiła ludzka insulina wyznakowana jodem promieniotwórczym I¹²⁵, natomiast drugim była wolna od znacznika insulina zawarta w surowicy krwi badanych. W trakcie oznaczenia inkubowano oba rodzaje antygenów z surowicą zawierającą przeciwciała. Wyznakowany i niewyznakowany antygen konkurowały o miejsce wiązania na cząsteczce przeciwciała. Im więcej było nieznakowanego antygeny, tym mniej znakowanego antygeny miało szansę związać się z przeciwciałami. Następnie oddzielono niezwiązany antygen od kompleksów antygen-przeciwciało i mierzono radioaktywność próby.

Za wartość referencyjną stężenia insuliny na czczo przyjęto zakres: 3-17 μU/ml.

- wisfatyna (ng/ml) w osoczu na czczo i w 120 minut po obciążeniu 75g glukozy, metodą immunoenzymatyczną, przy pomocy zestawu firmy Alpco diagnostics;

W metodzie immunoenzymatycznej (ELISA -ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) wykorzystano zjawisko swoistego rozpoznawania unieruchomionego na podłożu antygeny tj wisfatyny zawartej w osoczu krwi badanych przez swoiste przeciwciało związane z enzymem. Dodane wyznakowane przeciwciała utworzyły kompleksy immunologiczne z swoistymi antygenami. Po wypłukaniu niezwiązanych przeciwciał i dodaniu substratu dla enzymu związanego z przeciwciałem zaszła reakcja enzymatyczna, w efekcie której powstał produkt barwny. Wykrycie jego obecności poprzez zmianę zabarwienia próby świadczyło o obecności wisfatyny w badanym materiale. Im większe było stężenie wisfatyny, tym

intensywniejszą zmianę barwy obserwowano. Mierząc intensywność barwy powstającego produktu dokonano analizy ilościowej.

Za wartość referencyjną stężenia wisfatyny na czczo przyjęto zakres: 0,025-16 ng/ml na podstawie informacji producenta (firma Alpco diagnostics).

- adiponektyna ($\mu\text{g/ml}$) w surowicy na czczo i w 120 minut po obciążeniu 75g glukozy, metodą radioimmunometryczną, przy pomocy zestawu firmy DRG;
- leptyna (ng/ml) w surowicy na czczo, metodą radioimmunometryczną, przy pomocy zestawu firmy DRG;

Za wartość referencyjną stężenia leptyny na czczo przyjęto zakres: 2 - 5,6 ng/ml (dla mężczyzn) oraz 3,7 – 11,1 ng/ml (dla kobiet), na podstawie informacji producenta (firma DRG).

Za wartość referencyjną stężenia adiponektyny na czczo uznano przedział: 5 - 30 $\mu\text{g/ml}$.

Oznaczenia stężeń insuliny oraz trzech wymienionych adipocytokin wykonano po otrzymaniu zamówionych odczynników wykorzystując zamrożoną wcześniej krew pobraną od wszystkich chorych w dniu badania. Zarówno osocze jak i surowicę chorych przechowywano w temperaturze - 20°C w jednomililitrowych probówkach.

Wszystkie badania radioimmunometryczne przeprowadzono w Pracowni Izotopowej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Badanie immunoenzymatyczne wykonano w Pracowni Kliniki Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

- do określenia insulinooporności użyto wskaźników: HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*) oraz IRI/G (*Insulin Resistance-Insulin/Glucose*).

Wskaźnik HOMA-IR obliczono z iloczynu stężeń glukozy na czczo wyrażonej w mmol/l i insuliny na czczo wyrażonej w $\mu\text{U/ml}$ dzielonego przez 22,5:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glukoza (mmol/l)} \times \text{insulina (\mu U/ml)} / 22,5$$

Przyjęto, że wartość > 2,5 wskazuje na insulinooporność.

Wskaźnik IRI/G obliczono z ilorazu stężenia insuliny na czczo wyrażonej w $\mu\text{U/ml}$ i stężenia glukozy na czczo wyrażonej w mg/dl.

$$\text{IRI/G} = \text{insulina (\mu U/ml)} / \text{glukoza (mg/dl)}$$

Przyjęto, że wartość > 0,3 upoważnia do rozpoznania insulinooporności.

5. Krytyka metody

5.1. Badana populacja

Liczebność grup została ograniczona ze względu na kosztową procedurę badania oraz trudności w rekrutacji chorych (większość z planowanych do badania chorych nie zgodziła się na odstawienie leków hipotensyjnych).

Grupy badane zostały starannie dobrane pod względem wieku, tak by nie różniły się znacząco od siebie i mogły być wzajemnie porównywane. W obrębie każdej z grup zróżnicowanie wiekowe było stosunkowo nieznaczne: w grupie chorych z zespołem metabolicznym najmłodszy pacjent miał 30 lat a najstarszy 68 lat, natomiast w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, bez otyłości, najmłodszy pacjent miał 25 lat, a najstarszy 68 lat. Z badania wykluczono osoby ≥ 70 roku życia mając na uwadze fakt, że z wiekiem pogarsza się wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny oraz wzrasta ryzyko pojawienia się chorób współistniejących takich jak niewydolność serca lub nerek, które mogłyby wpłynąć na oceniane parametry. Ze względów ekonomicznych nie była możliwa ocena profilu hormonalnego chorych obejmującego pełen zakres potencjalnych czynników mogących wpłynąć na wartość wskaźnika insulinooporności. Z badania wykluczono chorych z rozpoznanymi chorobami endokrynologicznymi takimi jak na przykład zespół Cushinga oraz osoby, które w okresie 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania nie utrzymywały stabilnej masy ciała. W trakcie kwalifikacji pacjentki przedstawiały aktualny wynik konsultacji ginekologicznej celem eliminacji z badania chorych z rozpoznanym zespołem policystycznych jajników. Wszystkim pacjentom zalecono, aby w okresie 7 dni poprzedzających badanie odżywiali się regularnie, według sporządzonego schematu. Zalecono również, aby w okresie 7 dni poprzedzających badanie aktywność fizyczna była regularna, ograniczona do codziennego, półgodzinnego spaceru i wykonywania czynności dnia codziennego. Zalecono także, aby na 7 dni (minimum 5 dni) przed planowanym badaniem chorzy odstawili leki hipotensyjne oraz na 14 dni leki hipolipemizujące (minimum 7 dni). Dłuższy okres rezygnacji z terapii był niemożliwy ze względów etycznych. Zalecono również zaprzestanie palenia tytoniu lub ew. jego ograniczenie do maksymalnie 5 szt/dobę.

Nadciśnienie tętnicze, otyłość, jak i pozostałe elementy zespołu metabolicznego, należą do chorób o trudnym do oszacowania czasie trwania, ze względu na częsty przebieg bezobjawowy oraz przypadkowość w stawianiu rozpoznania. Dlatego też w pracy zrezygnowano z analizy podawanego przez chorych czasu trwania wspomnianych jednostek chorobowych.

5.2. Metody badawcze

Do oznaczeń adipokin oraz insuliny wykorzystano próbki zamrożonej surowicy i osocza, natomiast do badań biochemicznych - krew bezpośrednio pobraną od badanych. Identyczne warunki pobierania, opracowania laboratoryjnego, przechowywania oraz analizy wszystkich próbek wyeliminowały proces niszczenia białek i tym samym uchroniły przed zafałszowaniem wyników badań.

Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywano zgodnie z obowiązującymi standardami, zarówno w kontekście przygotowania chorego, jak i samej techniki badania oraz odpowiedniego sprzętu pomiarowego (m.in. odpowiednia szerokość mankietu).

Uważa się, że najlepszą metodą określenia ilości i rozkładu tkanki tłuszczowej w organizmie jest obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego. W niniejszej pracy wykorzystano metodę bioimpedancji elektrycznej, która jest powszechnie uznaną metodą pomiaru, stosowaną w badaniach klinicznych na całym świecie. Ponadto dokonywano pomiarów obwodu talii, który również jest powszechnie zalecany do oceny otyłości brzusznej.

W związku z brakiem zgody większości chorych na wykonanie pomiaru insulinooporności metodą klamry euglikemicznej stanowiącej złoty standard badań zaburzeń gospodarki węglowodanowej, jednakże bardziej inwazyjnej i długotrwałej, skorzystano z uznanej metody pośredniej, jaką jest obliczanie wskaźników insulinooporności. Wskaźniki HOMA-IR oraz IRI/G wyznaczono ze stężeń insuliny oraz glukozy na czczo według wspomnianych wyżej wzorów. Wskaźniki te, podobnie jak samo stężenie insuliny na czczo oraz inne wskaźniki, np. QUICKI, posiadają pewne ograniczenia wynikające m.in. z pulsacyjnego wydzielania insuliny oraz wpływu na stężenie glukozy innych od insuliny hormonów (np. glukagonu). Także upośledzenie sekrecji insuliny może wpłynąć na wartość tych parametrów. Mimo to są one uznanymi i powszechnie stosowanymi w pracach badawczych metodami wyznaczania insulinooporności.

5.3. Analiza statystyczna

Wszystkie analizowane zmienne zostały sprawdzone pod względem zgodności z rozkładem normalnym (test Shapiro-Wilka) celem doboru odpowiedniego typu testowania, tj. parametrycznego bądź nieparametrycznego (test t-Studenta, analiza wariancji ANOVA, test U-Manna Whitneya). Jako miary zmienności stosowano odchylenie standardowe (SD). Analiza statystyczna obejmowała: ogólne modele liniowe (GLM) oraz uogólnione modele liniowe (GLZ). Do określenia zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona lub współczynnik korelacji Spearmana w zależności od spełnionych kryteriów normalności. Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$. Teoretyczne podstawy przeprowadzonych analiz zawarte są w podręcznikach Zera (1999) i Sokala i Ralpa (1995) oraz w instrukcjach poszczególnych pakietów statystycznych. Do obliczeń wykorzystano oprogramowanie: STATISTICA 7,0 (Statsoft Inc 1984-2006) i SPSS 16,0 for Windows (The Apache Software Foundation 2000).

6. Wyniki

Analizie poddano łącznie 68 osób podzielonych na 3 grupy:

Grupa 1 - 31 chorych (13 kobiet i 18 mężczyzn) spełniających kryteria zespołu metabolicznego.

Grupa 2 - 22 chorych (10 kobiet i 12 mężczyzn) z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym samoistnym w stadium I lub II według wytycznych amerykańskich (7 raport JNC).

Grupa 3 - 15 zdrowych osób (11 kobiet i 4 mężczyzn).

6.1. Parametry antropometryczne oraz średnie wartości ciśnień z uwzględnieniem płci

Porównywane grupy różniły się między sobą zarówno wartościami ciśnienia tętniczego, jak i wartościami parametrów antropometrycznych, co wynika z definicji grup.

Średni (\pm SD) wiek osób z zespołem metabolicznym wyniósł $50,5 \pm 9,4$ lat ($n = 31$), osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym - $45,2 \pm 14,5$ lat ($n = 22$), osób z grupy kontrolnej - $48,1 \pm 10,5$ lat ($n = 15$). Nie stwierdzono istotnych różnic wiekowych w badanych grupach (ANOVA: $F_{2,65} = 1,25$, $p = 0,3$).

Średni (\pm SD) BMI u osób z zespołem metabolicznym wyniósł $34,9 \pm 7,0$ kg/m² ($n = 31$), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym - $23,6 \pm 2,0$ kg/m² ($n = 22$), w grupie kontrolnej - $22,3 \pm 2,7$ kg/m² ($n = 15$). Stwierdzono, że średni poziom BMI w trzech badanych grupach istotnie różnił się (ANOVA: $F_{2,65} = 46,04$, $p = 0,0001$), a różnice te dotyczyły grupy osób z zespołem metabolicznym vs. grupa osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$) oraz osób z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$).

Średni (\pm SD) obwód talii u osób z zespołem metabolicznym wyniósł $110,1 \pm 15,1$ cm ($n = 31$), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym - $80,9 \pm 8,3$ cm ($n = 22$), w grupie kontrolnej - $77,3 \pm 6,8$ cm ($n = 15$). Stwierdzono, że średni obwód talii istotnie się różnił między grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 57,98$, $p = 0,0001$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. grupy chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$) oraz osób z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$).

Średnie (\pm SD) SBP u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $164,7 \pm 2,0$ mmHg ($n=31$), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym - $158,1 \pm 2,4$ mmHg ($n=22$), w grupie kontrolnej - $130,6 \pm 2,8$ mmHg ($n=15$). Stwierdzono, że średnie wartości SBP istotnie różniły się między grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 49,82$, $p = 0,0001$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$).

oraz grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$).

Średnie (\pm SD) DBP u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $91,3 \pm 7,8$ mmHg ($n=31$), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym - $89,3 \pm 6,7$ mmHg ($n=22$), w grupie kontrolnej - $76,1 \pm 5,6$ mmHg ($n=15$). Stwierdzono, że średnie wartości DBP istotnie różniły się między grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 25,17$, $p = 0,0001$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$) oraz grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$).

Średni (\pm SD) HR u osób z zespołem metabolicznym wyniósł $78,7 \pm 10,3$ ud/min ($n=31$), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym - $80,9 \pm 11,0$ ud/min ($n=22$), w grupie kontrolnej - $71,2 \pm 5,6$ ud/min ($n=15$). Stwierdzono, że średnie wartości HR istotnie różniły się między grupami badanymi (ANOVA: $F_{2,65} = 4,57$, $p = 0,01$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,05$) oraz grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,05$).

Średnia (\pm SD) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie u osób z zespołem metabolicznym wyniosła - $37,0 \pm 10,5$ % ($n=31$), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym - $23,2 \pm 5,4$ % ($n=22$), w grupie kontrolnej - $23,74 \pm 3,4$ % ($n=15$). Stwierdzono, że badany parametr istotnie różnił się w trzech badanych grupach (ANOVA: $F_{2,65} = 24,04$, $p = 0,001$). Różnice te dotyczyły grupy osób z zespołem metabolicznym vs. grupa osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$) oraz osób z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$).

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wiek, średnie wartości parametrów antropometrycznych, ciśnień tętniczych oraz częstości pracy serca u wszystkich badanych (test ANOVA + test post-hoc Tuckey'a dla nierównych liczebności).

	Zespół metaboliczny	Nadciśnienie tętnicze samoistne	Kontrola	F _{2,65}	p
n	31	22	15	-	-
Wiek (lata)	50,5±9,4*	45,2±14,5	48,1±10,5	1,25	0,3
BMI (kg/m ²)	34,9±7,0	23,6±2,0	22,3±2,7	46,04	0,0001 ¹
Obwód talii (cm)	110,1±15,1	80,9±8,3	77,3±6,8	57,98	0,0001 ¹
śr. SBP (mmHg)	164,7±2,0	158,1±2,4	130,6±2,8	49,82	0,0001 ²
śr. DBP (mmHg)	91,3±7,8	89,3±6,7	76,1±5,6	25,17	0,0001 ²
HR (ud/min)	78,7±10,3	80,9±11,0	71,2±5,6	4,57	0,01 ²
% tk.tł.	37,0±10,5	23,2±5,4	23,74±3,4	24,04	0,001 ¹

*W tabeli podano wartości średnie oraz odchylenia standardowe (SD);

¹- zespół metaboliczny vs. nadciśnienie tętnicze oraz zespół metaboliczny vs. kontrola; ²- zespół metaboliczny vs. kontrola oraz nadciśnienie tętnicze vs. kontrola;

n- liczność grupy, BMI- wskaźnik masy ciała, % tk.tł.- względna (procentowa) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego, śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, HR- średnia częstość pracy serca.

U wszystkich badanych oceniano wpływ płci na poszczególne parametry antropometryczne oraz średnie ciśnienie tętnicze i średnią częstość pracy serca. Mężczyzn charakteryzował istotnie większy obwód talii, wartość wskaźnika BMI i średnia wartość ciśnienia tętniczego rozkurczowego oraz istotnie niższa częstość pracy serca. Pozostałe parametry nie różniły się między płciami (tabela 2).

Tabela 2.

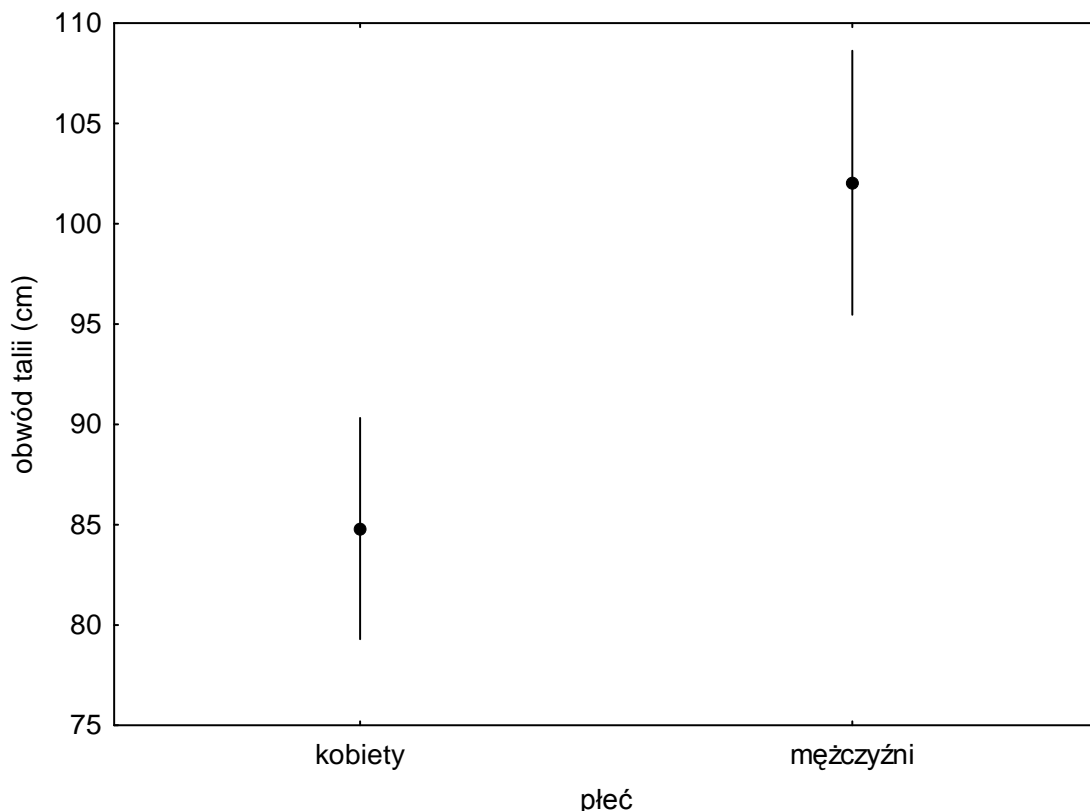
Różnice w średnich wartościach parametrów antropometrycznych, ciśnień rozkurczowych oraz częstości pracy serca u wszystkich badanych w zależności od płci (test t-Studenta).

	Kobiety	Mężczyźni	t ₆₆	p
n	34	34		-
BMI (kg/m ²)	27,14±1,7	33,1±2,4	-1,70	0,04
Obwód talii (cm)	85,1±3,7	102,3±5,4	-4,08	0,001
śr. DBP (mmHg)	84,6±1,4	90,0±1,6	-2,49	0,01
HR (ud/min)	79,8 ±2,0	73,4±1,6	2,09	0,04

W tabeli podano wartości średnie z SD; n- liczność grupy, BMI- wskaźnik masy ciała, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego, HR- średnia częstość pracy serca.

Wykres 1.

Różnice w średnich wartościach obwodu talii wszystkich badanych z uwzględnieniem płci (n=68, p=0,001).



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% przedziały ufności (CL).

Mężczyzn cierpiących na zespół metaboliczny charakteryzował istotnie większy obwód talii w porównaniu z kobietami tej grupy, które z kolei cechowała znacząco większa procentowa

zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie. U kobiet była zauważalna wyższa częstość pracy serca, jednak nie osiągnęła istotności statystycznej (tabela 3). Analiza pozostałych parametrów nie wykazała znaczących różnic między płciami.

Tabela 3.

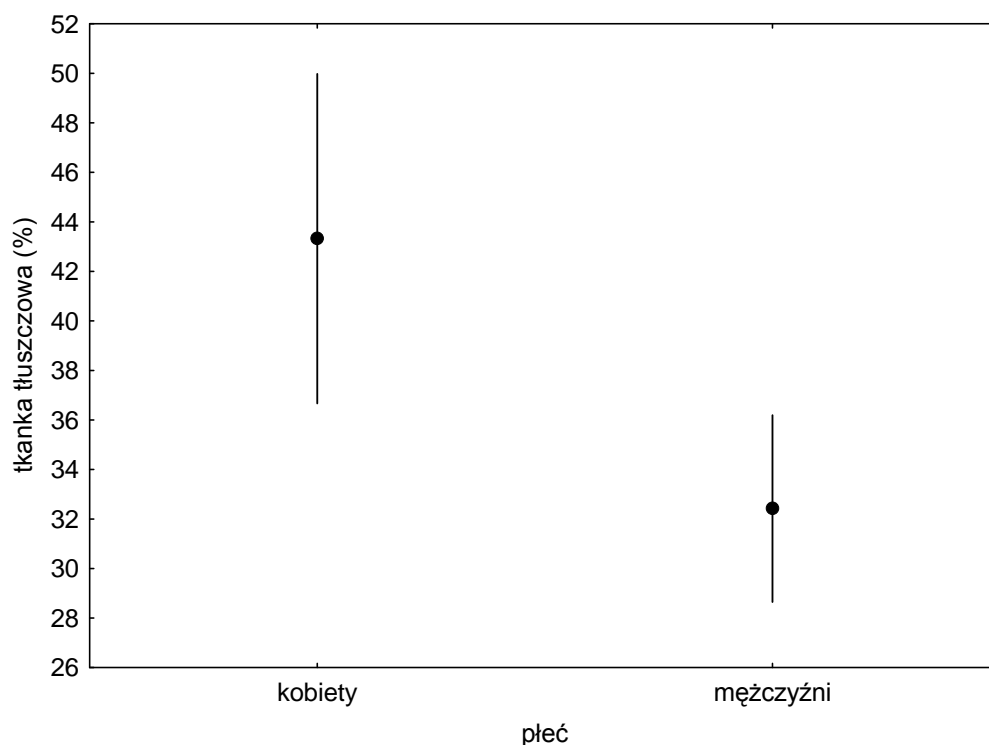
Różnice w średnich wartościach obwodu talii i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w grupie chorych z zespołem metabolicznym z uwzględnieniem płci (test t-Studenta).

	Kobiety	Mężczyźni	t ₂₉	p
n	13	18		-
Obwód talii (cm)	102,5±2,9	116,6±3,8	-2,59	0,01
% tk. tł.	43,3±3,1	32,4±1,8	3,26	0,002

W tabeli podano wartości średnie z SD; n- liczność grupy, % tk.tł.- względna (procentowa) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie

Wykres 2.

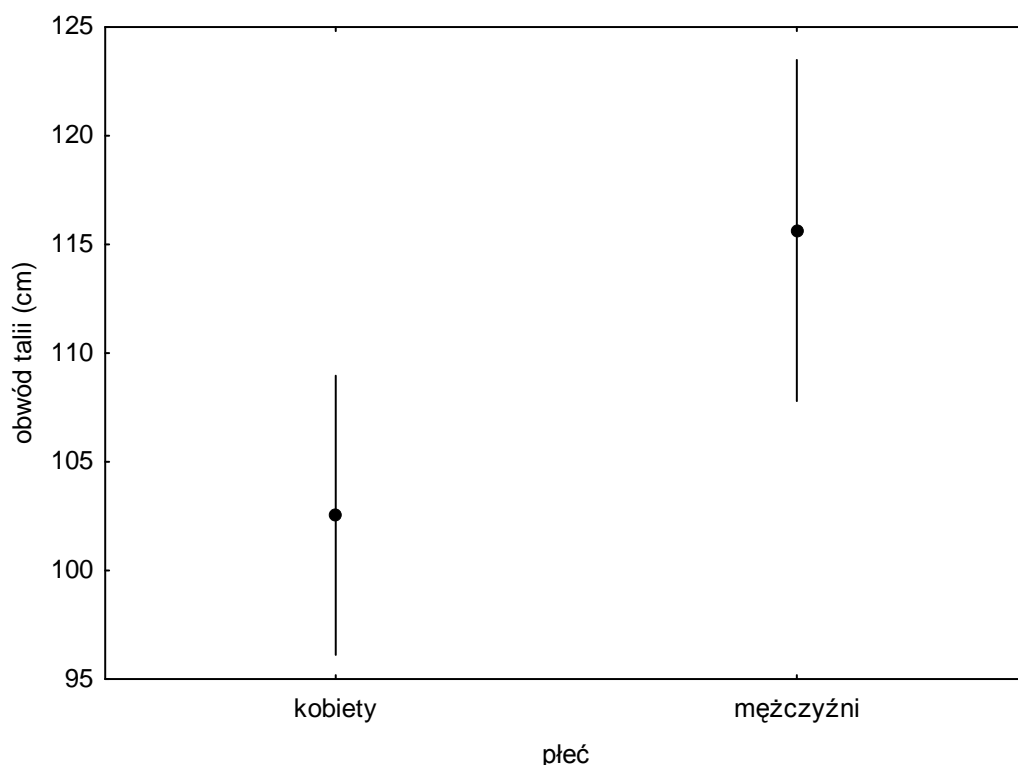
Różnice w średnich wartościach procentowej zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z zespołem metabolicznym z uwzględnieniem płci (n=31, p=0,002).



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL.

Wykres 3.

Różnice w średnich wartościach obwodu talii u chorych z zespołem metabolicznym z uwzględnieniem płci (n=31, p=0,01).



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL.

U chorych płci męskiej z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, podobnie jak w grupie z zespołem metabolicznym, zaobserwowano istotnie większy obwód talii w porównaniu z płcią żeńską. Ponadto stwierdzono w tej grupie badanych znaczącą różnicę w wartości wskaźnika BMI (tabela 4). Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej oraz średnie wartości ciśnienia tętniczego u badanych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym były porównywalne w obu grupach płciowych.

Tabela 4.

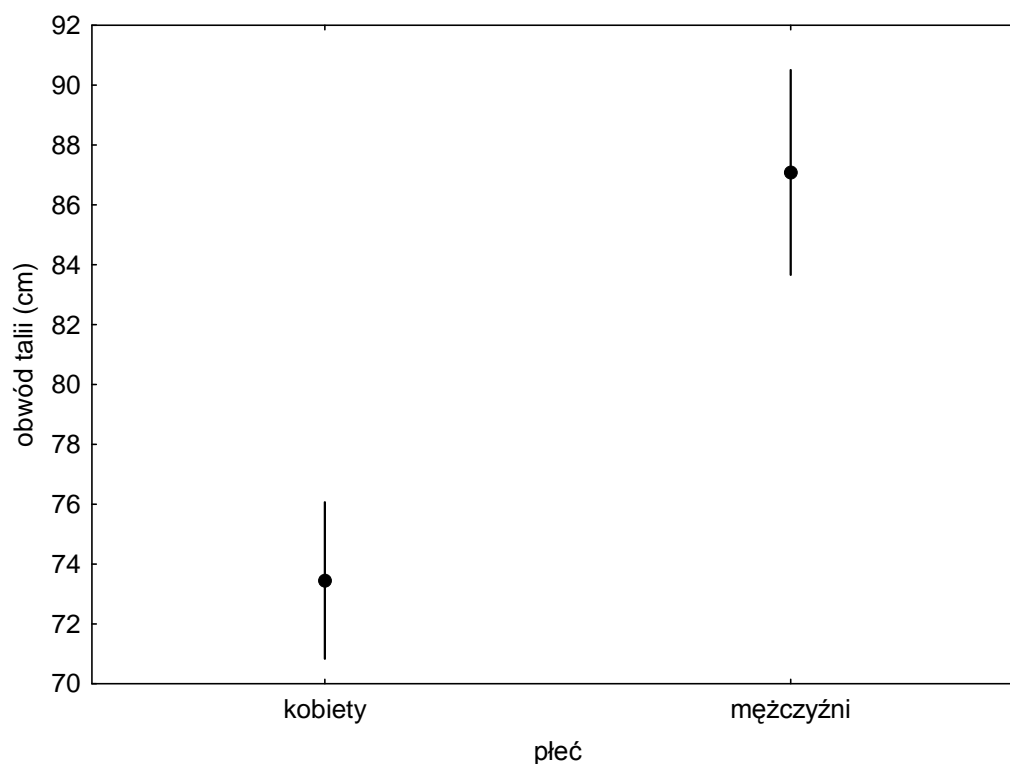
Różnice w średnich wartościach BMI i obwodu talii chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w zależności od płci (test t-Studenta).

	Kobiety	Mężczyźni	t ₂₀	p
n	10	12		-
BMI (kg/m ²)	22,6±0,7	24,5±0,3	-2,49	0,02
Obwód talii (cm)	73,5±1,2	87,1±1,6	-6,75	0,0001

W tabeli podano wartości średnie z SD; n- licznosc grupy, BMI- wskaźnik masy ciała.

Wykres 4.

Różnice w średnich wartościach obwodu talii u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z uwzględnieniem płci (n=22, p=0,0001).



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL.

Jedyną istotną różnicą między płciami w grupie kontrolnej był obwód talii. U mężczyzn zanotowano znacząco większe jego wartości w stosunku do kobiet (kobiety $74,2 \pm 1,2$ cm, mężczyźni $85,8 \pm 3,0$ cm, $p=0,001$).

6.2. Parametry biochemiczne z uwzględnieniem płci

Stężenia parametrów gospodarki lipidowej istotnie różniły się między poszczególnymi grupami badanymi.

Średni (\pm SD) TChol u osób z zespołem metabolicznym wyniósł $5,54 \pm 1,07$ mmol/l (n = 31), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $5,04 \pm 0,83$ mmol/l (n = 22), w grupie kontrolnej – $4,80 \pm 1,02$ mmol/l (n = 15). Stwierdzono istotne różnice w zakresie tego parametru (ANOVA: $F_{2,65} = 3,39$, $p = 0,04$) między chorymi z zespołem metabolicznym a grupą kontrolną (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,05$).

Średnie stężenie (\pm SD) HDLChol u osób z zespołem metabolicznym wyniósł $1,21 \pm 0,28$ mmol/l (n = 31), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $1,44 \pm 0,26$ mmol/l (n = 22),

w grupie kontrolnej – $1,40 \pm 0,34$ mmol/l (n = 15). Stwierdzono, że średnie stężenie HDLChol istotnie różniło się w obrębie trzech badanych grup (ANOVA: $F_{2,65} = 4,47$, $p = 0,01$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,05$) oraz chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,05$).

Średnie stężenie (\pm SD) LDLChol u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $3,36 \pm 0,79$ mmol/l (n = 31), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $3,10 \pm 0,79$ mmol/l (n = 22), w grupie kontrolnej – $2,92 \pm 0,88$ mmol/l (n = 15). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie tego parametru między badanymi grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 1,52$, $p > 0,05$).

Średnie stężenie (\pm SD) TG u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $2,30 \pm 1,62$ mmol/l (n = 31), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $0,99 \pm 0,33$ mmol/l (n = 22), w grupie kontrolnej – $1,04 \pm 0,63$ mmol/l (n = 15). Stwierdzono, że średnie stężenie TG istotnie różniło się w obrębie trzech badanych grup (ANOVA: $F_{2,65} = 10,40$, $p = 0,0001$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$) oraz chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$).

Średnie stężenie (\pm SD) glukozy na czczo u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $5,54 \pm 0,62$ mmol/l (n = 31), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $4,85 \pm 0,39$ mmol/l (n = 22), w grupie kontrolnej – $4,78 \pm 0,42$ mmol/l (n = 15). Stwierdzono że średnie stężenia tego parametru istotnie różniły się między badanymi grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 16,30$, $p = 0,001$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,001$) oraz chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,001$).

Średnie stężenie (\pm SD) glukozy w 120 minucie OGTT u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $6,83 \pm 1,91$ mmol/l (n = 31), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $5,52 \pm 0,94$ mmol/l (n = 22), w grupie kontrolnej – $5,03 \pm 0,93$ mmol/l (n = 15). Stwierdzono że średnie stężenia tego parametru istotnie różniły się między badanymi grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 9,50$, $p = 0,001$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,001$) oraz chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,001$).

Średnie stężenie (\pm SD) kreatyniny u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $79,42 \pm 15,92$ μ mol/l (n = 31), u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym – $75,14 \pm 17,31$ μ mol/l (n =

22), w grupie kontrolnej – $65,13 \pm 15,95$ $\mu\text{mol/l}$ ($n = 15$). Stwierdzono istotne różnice w zakresie tego parametru (ANOVA: $F_{2,65} = 3,84$, $p = 0,02$) między chorymi z zespołem metabolicznym a grupą kontrolną (test Tuckey’a dla nierównych liczebności $p < 0,05$).

Średnia wartość ($\pm\text{SD}$) OB u osób z zespołem metabolicznym wyniosła $14,8 \pm 1,6$ mm/h ($n = 31$), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $6,3 \pm 0,7$ mm/h ($n = 22$), w grupie kontrolnej – $7,3 \pm 1,3$ mm/h ($n = 15$). Stwierdzono, że średnie wartości OB istotnie różniły się w obrębie trzech badanych grup (ANOVA: $F_{2,65} = 11,55$, $p = 0,0001$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey’a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$) oraz chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey’a dla nierównych liczebności $p < 0,0001$). Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Średnie wartości parametrów biochemicznych u wszystkich badanych grup (test ANOVA + test post-hoc Tuckey’a dla nierównych liczebności).

	Zespół metaboliczny	Nadciśnienie tętnicze samoistne	Kontrola	$F_{2,65}$	p
TChol (mmol/l)	$5,54 \pm 1,07^*$	$5,04 \pm 0,83$	$4,80 \pm 1,02$	3,39	0,04¹
HDLChol (mmol/l)	$1,21 \pm 0,28$	$1,44 \pm 0,26$	$1,40 \pm 0,34$	4,47	0,01²
LDLChol (mmol/l)	$3,36 \pm 0,79$	$3,10 \pm 0,79$	$2,92 \pm 0,88$	1,52	$p > 0,05$
TG (mmol/l)	$2,30 \pm 1,62$	$0,99 \pm 0,33$	$1,04 \pm 0,63$	10,40	0,0001²
Glukoza 0' (mmol/l)	$5,54 \pm 0,62$	$4,85 \pm 0,39$	$4,78 \pm 0,42$	16,30	0,001²
Glukoza 120' (mmol/l)	$6,83 \pm 1,91$	$5,52 \pm 0,94$	$5,03 \pm 0,93$	9,50	0,001²
Kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)	$79,42 \pm 15,92$	$75,14 \pm 17,31$	$65,13 \pm 15,95$	3,84	0,02¹
OB (mm/h)	$14,8 \pm 1,6$	$6,3 \pm 0,7$	$7,3 \pm 1,3$	11,55	0,0001²

* W tabeli podano wartości średnie z SD; ¹ - zespół metaboliczny vs kontrola; ² - zespół metaboliczny vs kontrola oraz zespół metaboliczny vs nadciśnienie tętnicze samoistne;

TChol- cholesterol całkowity, HDLChol- cholesterol frakcji HDL, LDLChol- cholesterol frakcji LDL, TG- triglicerydy, Glukoza 0'- glukoza na czczo, Glukoza 120'- glukoza „poposiłkowa”, w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT), OB- odczyn Biernackiego.

W badanych grupach oceniano wpływ płci na poszczególne parametry biochemiczne przy użyciu testu t-Studenta. U mężczyzn z zespołem metabolicznym zanotowano istotnie wyższe

stężenia kreatyniny w porównaniu z kobietami tej grupy ($t_{29} = -3,34$, $p = 0,002$). Nie stwierdzono znaczących różnic w analizowanych parametrach gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej.

Mężczyźni z samoistnym nadciśnieniem tętniczym cechowali się istotnie niższymi wartościami cholesterolu frakcji HDL oraz znacząco wyższymi wartościami glikemii na czczo i stężeniami kreatyniny w porównaniu z kobietami tej grupy (tabela 6). Analiza porównawcza pozostałych badanych parametrów nie wykazała istotności statystycznej.

Tabela 6.

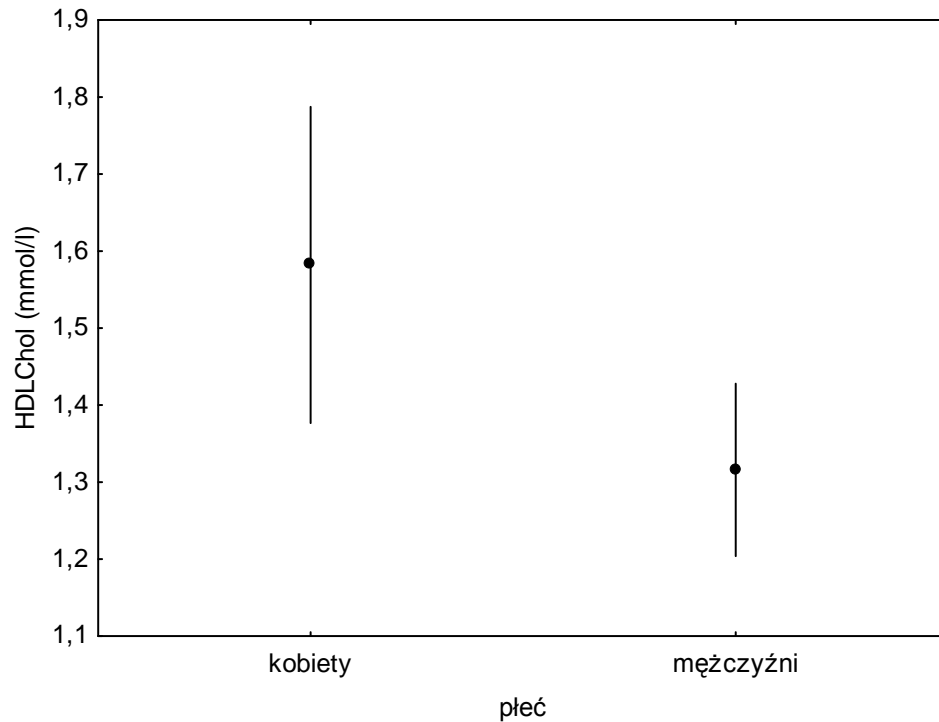
Różnice w średnich wartościach wybranych parametrów biochemicznych u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z uwzględnieniem płci (test t-Studenta).

	Kobiety	Mężczyźni	t_{20}	p
n	10	12		-
HDLChol (mmol/l)	1,6±0,1	1,3±0,1	2,67	0,007
Glukoza 0' (mmol/l)	4,61±0,07	5,05±0,11	-3.12	0,02
Kreatynina (μmol/l)	62,4±2,0	85,8±4,7	-4.23	0,001

W tabeli podano wartości średnie z SD; HDLChol- cholesterol frakcji HDL, Glukoza 0' - glukoza na czczo.

Wykres 5.

Różnice w średnich stężeniach frakcji HDL cholesterolu u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z uwzględnieniem płci (n=22, p=0,007).



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL.

W grupie kontrolnej nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między płciami w wartościach analizowanych parametrów biochemicznych.

6.3. Stężenia insuliny oraz wartości wskaźników insulinooporności z uwzględnieniem płci

Średnie stężenie (\pm SD) insuliny na czczo u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $14,45 \pm 10,02$ μ U/ml ($n = 31$), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $13,02 \pm 4,50$ μ U/ml ($n = 22$), w grupie kontrolnej – $14,83 \pm 3,24$ μ U/ml ($n = 15$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie tego parametru między badanymi grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 0,33$, $p > 0,05$).

Średnie stężenie (\pm SD) insuliny w 120 minucie OGTT u osób z zespołem metabolicznym wyniosło $89,54 \pm 80,84$ μ U/ml ($n = 31$), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $47,82 \pm 27,37$ μ U/ml ($n = 22$), w grupie kontrolnej – $51,73 \pm 28,39$ μ U/ml ($n = 15$). Stwierdzono, że średnie stężenie insuliny w 120 minucie OGTT istotnie różniło się między badanymi grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 3,97$, $p = 0,03$). Różnice te dotyczyły grupy chorych z zespołem metabolicznym vs. grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,05$) oraz chorych z zespołem metabolicznym vs. kontrola (test Tuckey'a dla nierównych liczebności $p < 0,05$).

Średnia wartość (\pm SD) IRI/G u osób z zespołem metabolicznym wyniosła $0,15 \pm 0,10$ ($n = 31$), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $0,15 \pm 0,05$ ($n = 22$), w grupie kontrolnej – $0,17 \pm 0,03$ ($n = 15$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie tego parametru między badanymi grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 1,10$, $p > 0,05$).

Średnia wartość (\pm SD) HOMA-IR u osób z zespołem metabolicznym wyniosła $3,55 \pm 2,43$ ($n = 31$), u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $2,81 \pm 1,02$ ($n = 22$), w grupie kontrolnej – $3,20 \pm 0,94$ ($n = 15$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie tego parametru między badanymi grupami (ANOVA: $F_{2,65} = 0,49$, $p > 0,05$). Omówione wyniki przedstawiono w tabeli 7.

Oceniano również wpływ płci na wartości stężeń insulin oraz wskaźników insulinooporności (test t-Studenta). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wspomnianym zakresie u żadnej z badanych grup chorych.

Tabela 7.

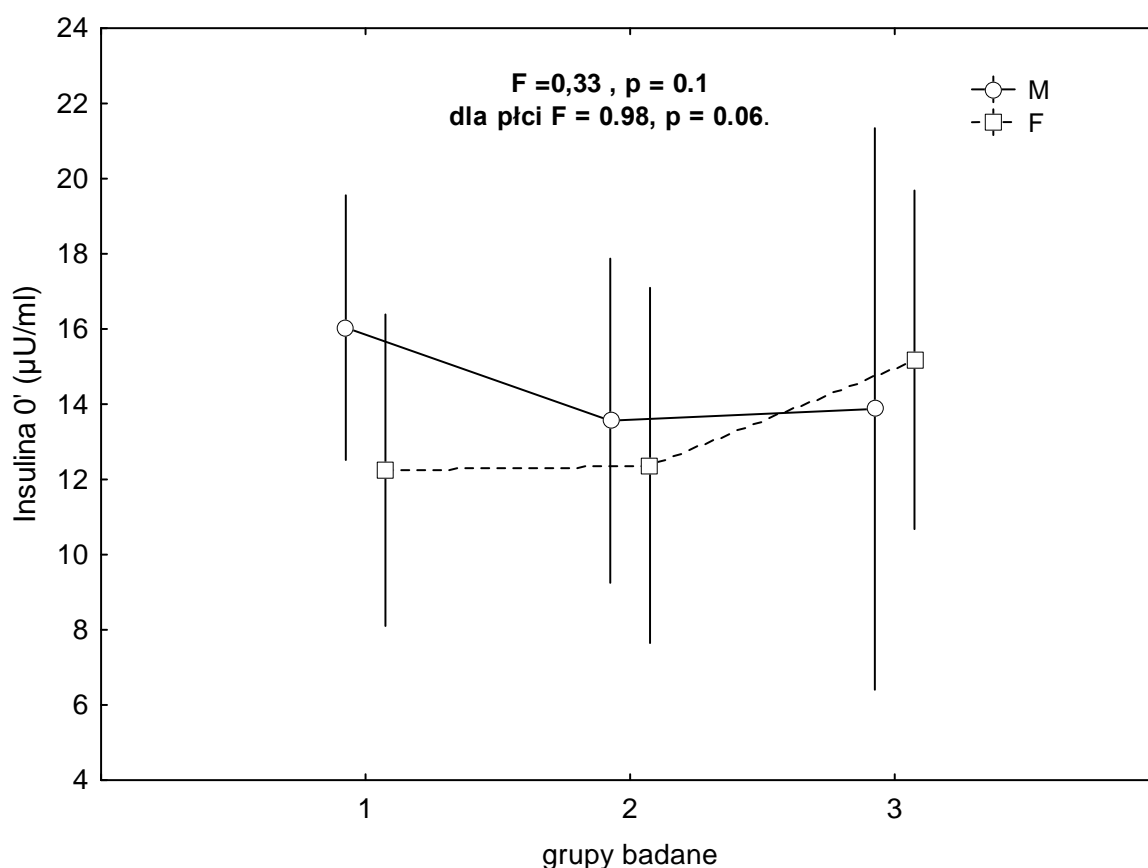
Średnie stężenia insuliny oraz wskaźników insulinooporności w poszczególnych grupach badanych (test ANOVA + test post-hoc Tuckey'a dla nierównych liczebności).

	Zespół metaboliczny	Nadciśnienie tętnicze samoistne	Kontrola	F _{2,65}	p
Insulina 0' (μU/ml)	14,45±10,02	13,02±4,50	14,83±3,24	0,33	p>0,05
Insulina 120' (μU/ml)	89,54±80,84	47,82±27,37	51,73±28,39	16,00	0,03 ¹
IRI/G	0,15±0,10	0,15±0,05	0,17±0,03	1,10	p>0,05
HOMA-IR	3,55±2,43	2,81±1,02	3,20±0,94	0,49	p>0,05

W tabeli podano wartości średnie z SD; ¹-zespół metaboliczny vs kontrola oraz zespół metaboliczny vs nadciśnienie tętnicze samoistne; Insulina 0' - insulina na czczo, Insulina 120' - insulina „poposiłkowa”, w 120 minucie OGTT, HOMA-IR, IRI/G- wskaźniki insulinooporności.

Wykres 6.

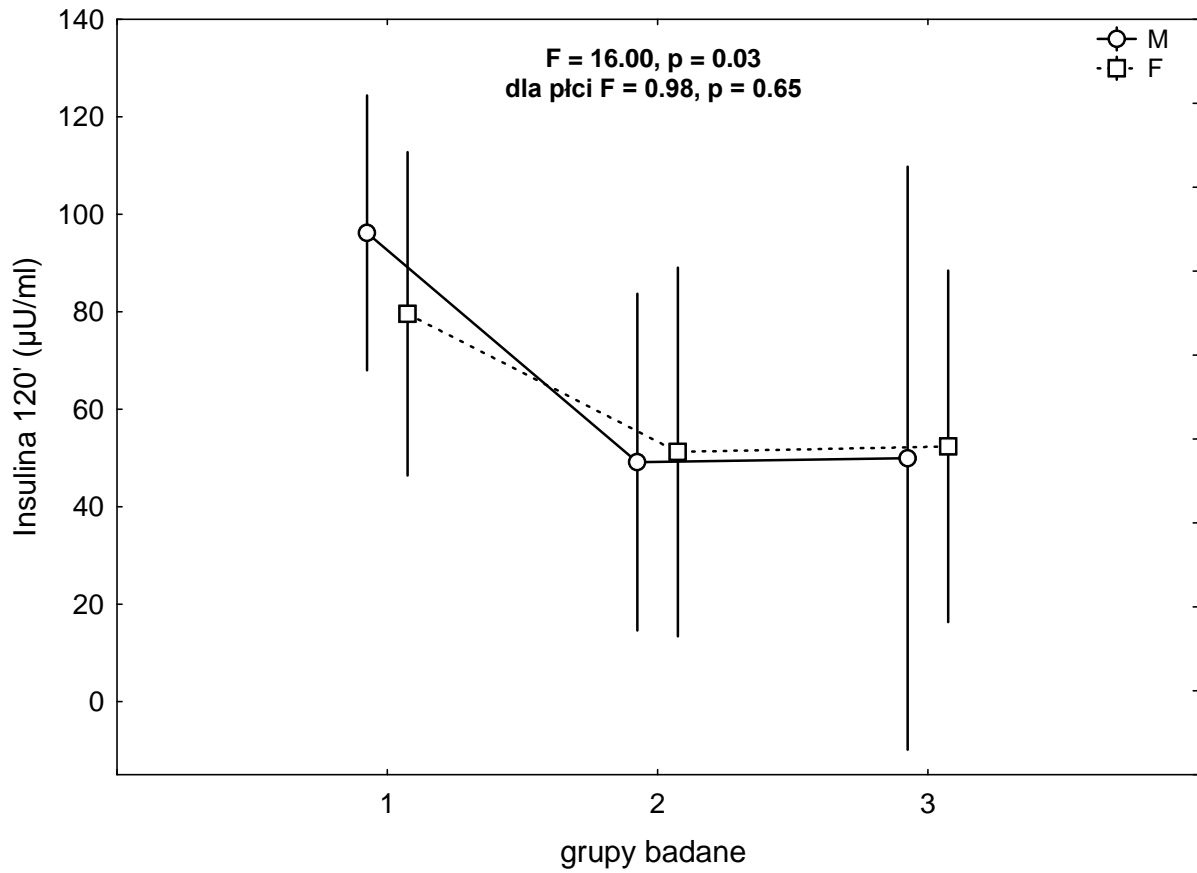
Średnie stężenia insuliny na czczo w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci.



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL; Insulina 0' - insulina na czczo, Grupy badane: 1-zespół metaboliczny; 2-nadciśnienie tętnicze samoistne; 3-kontrola; M-mężczyźni; F-kobiety

Wykres 7.

Średnie stężenia insuliny „poposiłkowej” w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci.



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL; Insulina 120' - insulina „poposiłkowa” tj. w 120 minucie OGTT, Grupy badane: 1-zespół metaboliczny; 2-nadciśnienie tętnicze samoistne; 3-kontrola; M-mężczyźni; F-kobiety

6.4. Stężenia badanych adipocytokin z uwzględnieniem płci

Średnie (\pm SD) stężenie wisfatyny na czczo w trzech grupach wyniosło odpowiednio: u chorych z zespołem metabolicznym – $1,58 \pm 1,88$ ng/ml, u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $0,82 \pm 0,87$ ng/ml, w grupie kontrolnej – $1,49 \pm 1,58$ ng/ml. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy tymi grupami (ANOVA $F_{(2,65)} = 17,3$, $p = 0,01$). Różnice te dotyczyły tylko grupy z zespołem metabolicznym vs. grupy z nadciśnieniem tętniczym i grupy kontrolnej (test Tukey`a dla nierównych liczebności, $p < 0,05$).

Średnie (\pm SD), „poposiłkowe” tj w 120 minucie OGTT stężenie wisfatyny w poszczególnych grupach wyniosło odpowiednio: u chorych z zespołem metabolicznym – $1,36 \pm 1,35$ ng/ml, u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $0,63 \pm 0,44$ ng/ml, w grupie kontrolnej – $0,70 \pm 0,32$ ng/ml. Stwierdzono tym samym istotne różnice między grupami (ANOVA $F_{(2,65)} = 18,7$, $p = 0,001$). W populacji chorych z zespołem metabolicznym średnie „poposiłkowe” stężenie wisfatyny było istotnie wyższe w porównaniu z pozostałymi grupami (test Tukey`a dla nierównych liczebności, $p < 0,05$).

Średnie (\pm SD) stężenie adiponektyny na czczo w trzech grupach wyniosło odpowiednio: u chorych z zespołem metabolicznym – $10,48 \pm 5,21$ μ g/ml, u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $14,38 \pm 9,10$ μ g/ml, w grupie kontrolnej – $13,02 \pm 6,94$ μ g/ml. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy tymi grupami (ANOVA $F_{(2,65)} = 2,06$, $p = 0,04$). Różnice te dotyczyły tylko grupy z zespołem metabolicznym vs. grupy z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i vs. grupy kontrolnej (test Tukey`a dla nierównych liczebności, $p < 0,05$).

Średnie (\pm SD), „poposiłkowe” tj w 120 minucie OGTT stężenie adiponektyny w poszczególnych grupach wyniosło odpowiednio: u chorych z zespołem metabolicznym – $9,58 \pm 4,37$ μ g/ml, u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $18,07 \pm 11,43$ μ g/ml, w grupie kontrolnej – $20,32 \pm 8,54$ μ g/ml. Stwierdzono tym samym istotne różnice między grupami (ANOVA $F_{(2,65)} = 22,5$, $p = 0,001$). W populacji chorych z zespołem metabolicznym średnie „poposiłkowe” stężenie adiponektyny było istotnie niższe w porównaniu z pozostałymi grupami (test Tukey`a dla nierównych liczebności, $p < 0,05$).

Średnie (\pm SD) stężenie leptyny na czczo w trzech grupach wyniosło odpowiednio: u chorych z zespołem metabolicznym – $22,86 \pm 10,52$ ng/ml, u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym – $16,44 \pm 11,02$ ng/ml, w grupie kontrolnej – $11,18 \pm 5,87$ ng/ml. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy tymi grupami (ANOVA $F_{(2,65)} = 12,05$, $p = 0,002$). Różnice te dotyczyły grupy z zespołem metabolicznym vs. grupy z nadciśnieniem tętniczym i grupy kontrolnej (test Tukey`a dla nierównych liczebności, $p < 0,05$), jak i grupy z nadciśnieniem

tętnicznym vs. grupy kontrolnej (test Tukey'a dla nierównych liczebności, $p < 0,05$). Omówione różnice przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8.

Średnie stężenia wisfatyny, adiponektyny oraz leptyny w poszczególnych grupach badanych (test ANOVA + test post-hoc Tukey'a dla nierównych liczebności).

	Zespół metaboliczny	Nadciśnienie tętnicze samoistne	Kontrola	$F_{2,65}$	p
Wisfatyna 0' (ng/ml)	1,58±1,88	0,82 ±0,87	1,49±1,58	17,03	0,01 ¹
Wisfatyna 120' (ng/ml)	1,36±1,35	0,63±0,44	0,70±0,32	18,7	0,001 ¹
Adiponektyna 0' (µg/ml)	10,48±5,21	14,38±9,10	13,02±6,94	2,06	0,04 ¹
Adiponektyna 120' (µg/ml)	9,58±4,37	18,07±11,43	20,32±8,54	22,5	0,001 ¹
Leptyna (ng/ml)	22,86±10,52	16,44±11,02	11,18±5,87	12,05	0,002 ²

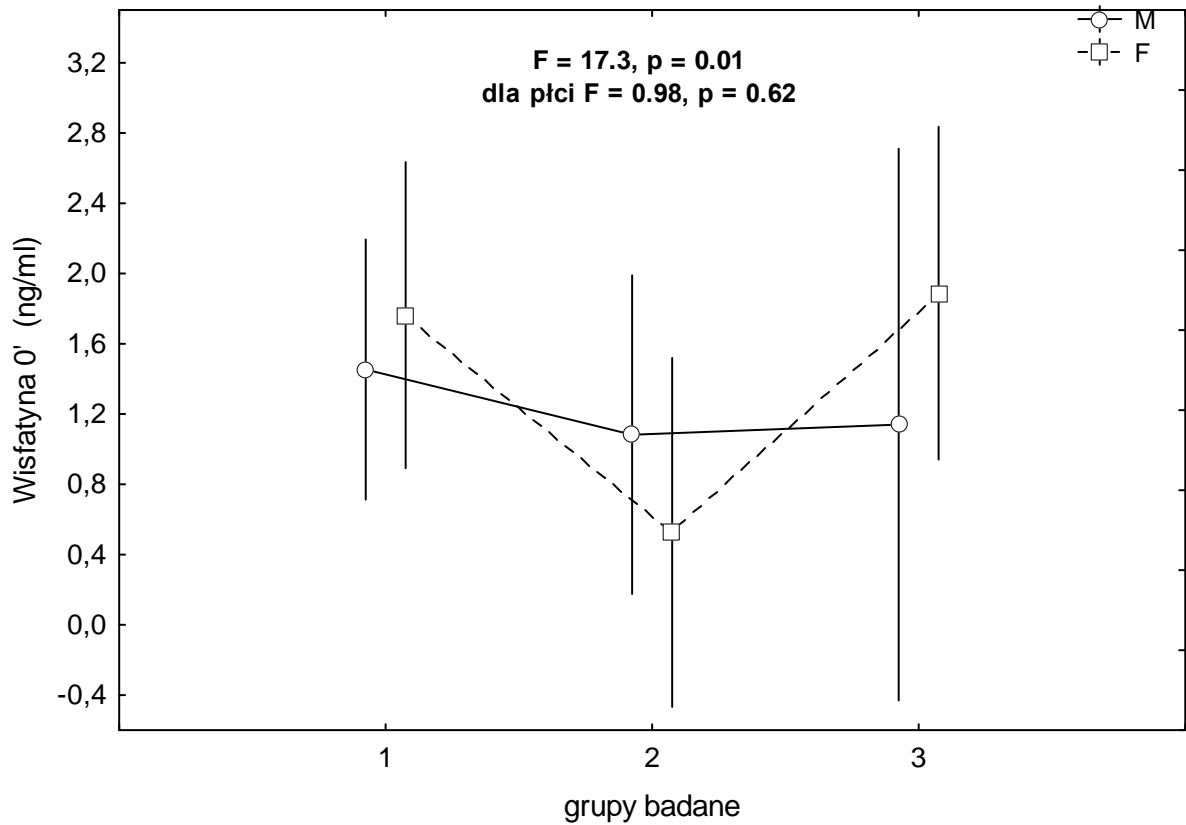
1- zespół metaboliczny vs kontrola oraz zespół metaboliczny vs nadciśnienie tętnicze samoistne; 2- zespół metaboliczny vs kontrola, zespół metaboliczny vs nadciśnienie tętnicze samoistne, nadciśnienie tętnicze samoistne vs kontrola; Wisfatyna 0'- wisfatyna na czczo, Wisfatyna 120'- wisfatyna „poposiłkowa”, w 120 minucie OGTT, Adiponektyna 0'- adiponektyna na czczo, Adiponektyna 120'- adiponektyna „poposiłkowa”, w 120 minucie OGTT, Leptyna - leptyna na czczo.

Analiza wpływu płci na stężenia omawianych adipocytokin wykazała, że populacja kobiet we wszystkich grupach badanych charakteryzowała się istotnie wyższymi stężeniami leptyny w porównaniu z mężczyznami. Również znacząco wyższe stężenia adiponektyny „poposiłkowej”, oznaczonej w 120 minucie OGTT, zanotowano u płci żeńskiej w porównaniu z płcią męską. Nie stwierdzono istotnego wpływu płci na stężenia wisfatyny w analizowanych grupach.

Omówione wyniki przedstawiono poniżej w formie graficznej.

Wykres 8.

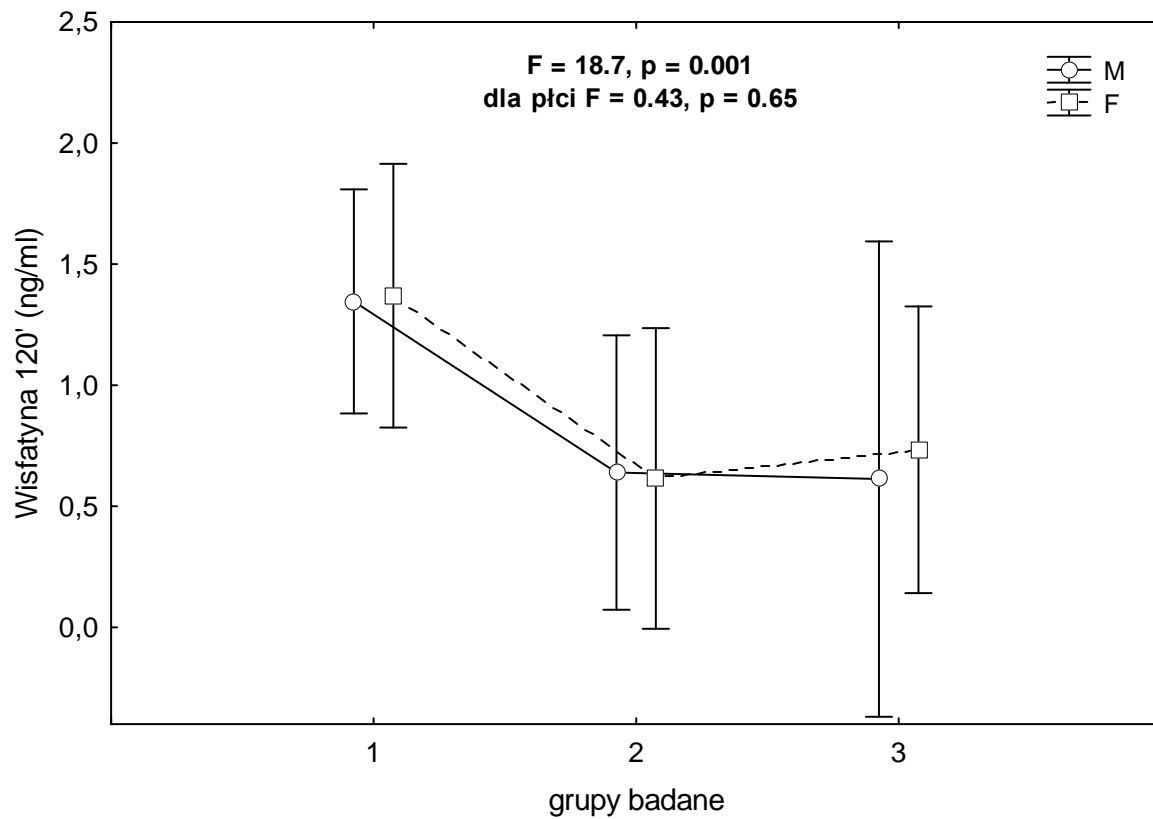
Średnie stężenia wisfatyny na czczo w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci.



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL; Wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, Grupy badane: 1-zespół metaboliczny; 2-nadciśnienie tętnicze samoistne; 3-kontrola; M-mężczyźni; F-kobiety.

Wykres 9.

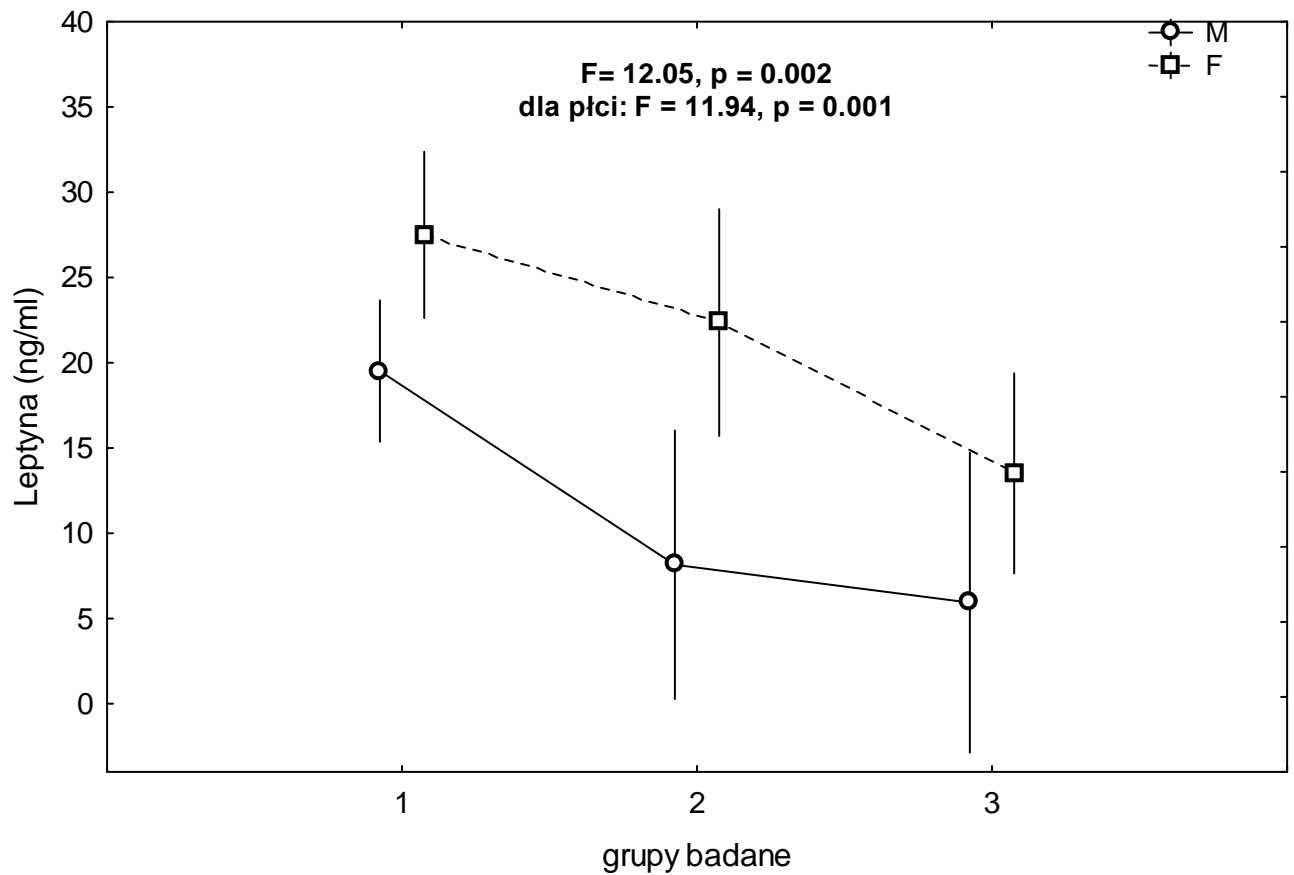
Średnie stężenia wisfatyny „poposiłkowej” w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci.



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL; Wisfatyna 120' - wisfatyna w 120 minucie OGTT, Grupy badane: 1-zespół metaboliczny; 2-nadciśnienie tętnicze samoistne; 3-kontrola; M-mężczyźni; F-kobiety.

Wykres 10.

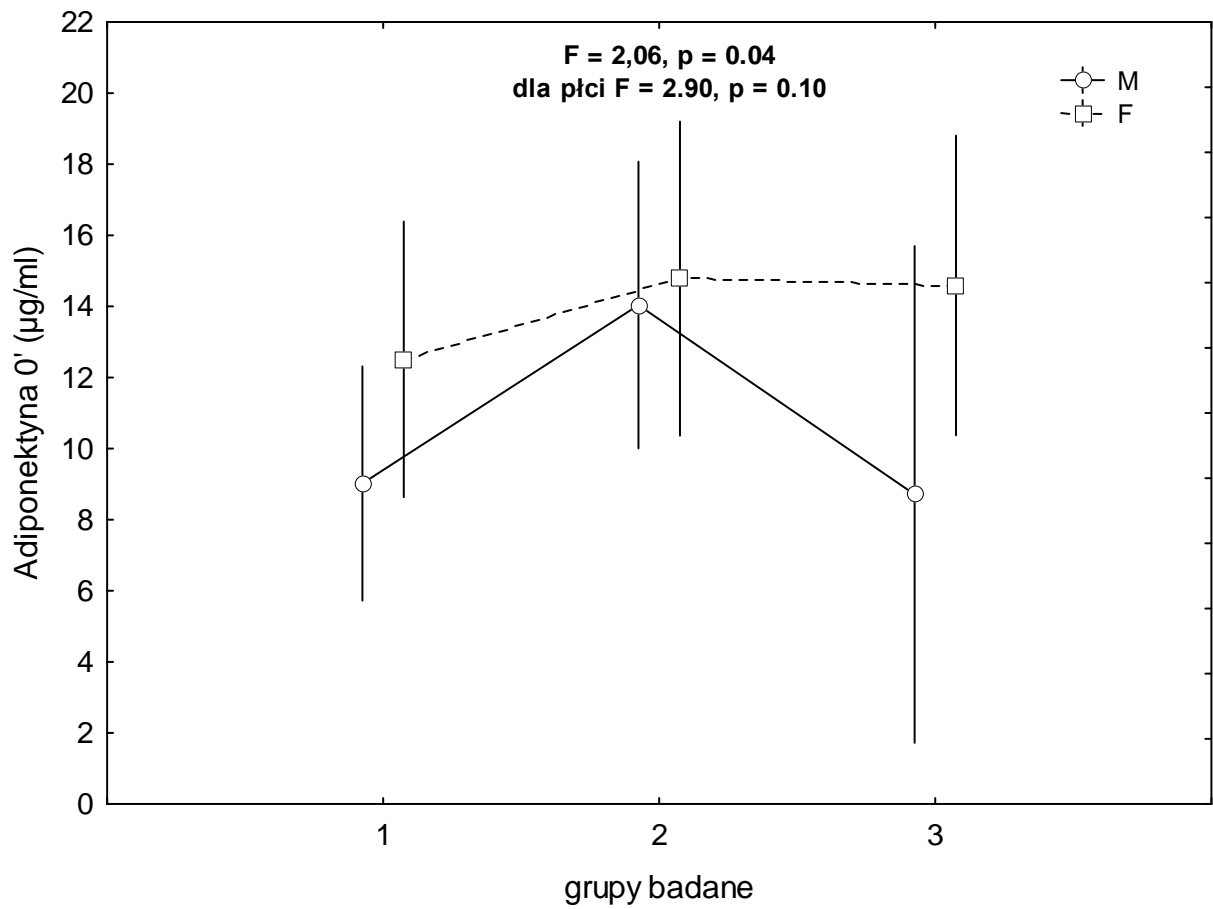
Średnie stężenia leptyny na czczo w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci.



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL; Grupy badane: 1-zespół metaboliczny; 2-nadciśnienie tętnicze samoistne; 3-kontrola; M-mężczyźni; F-kobiety.

Wykres 11.

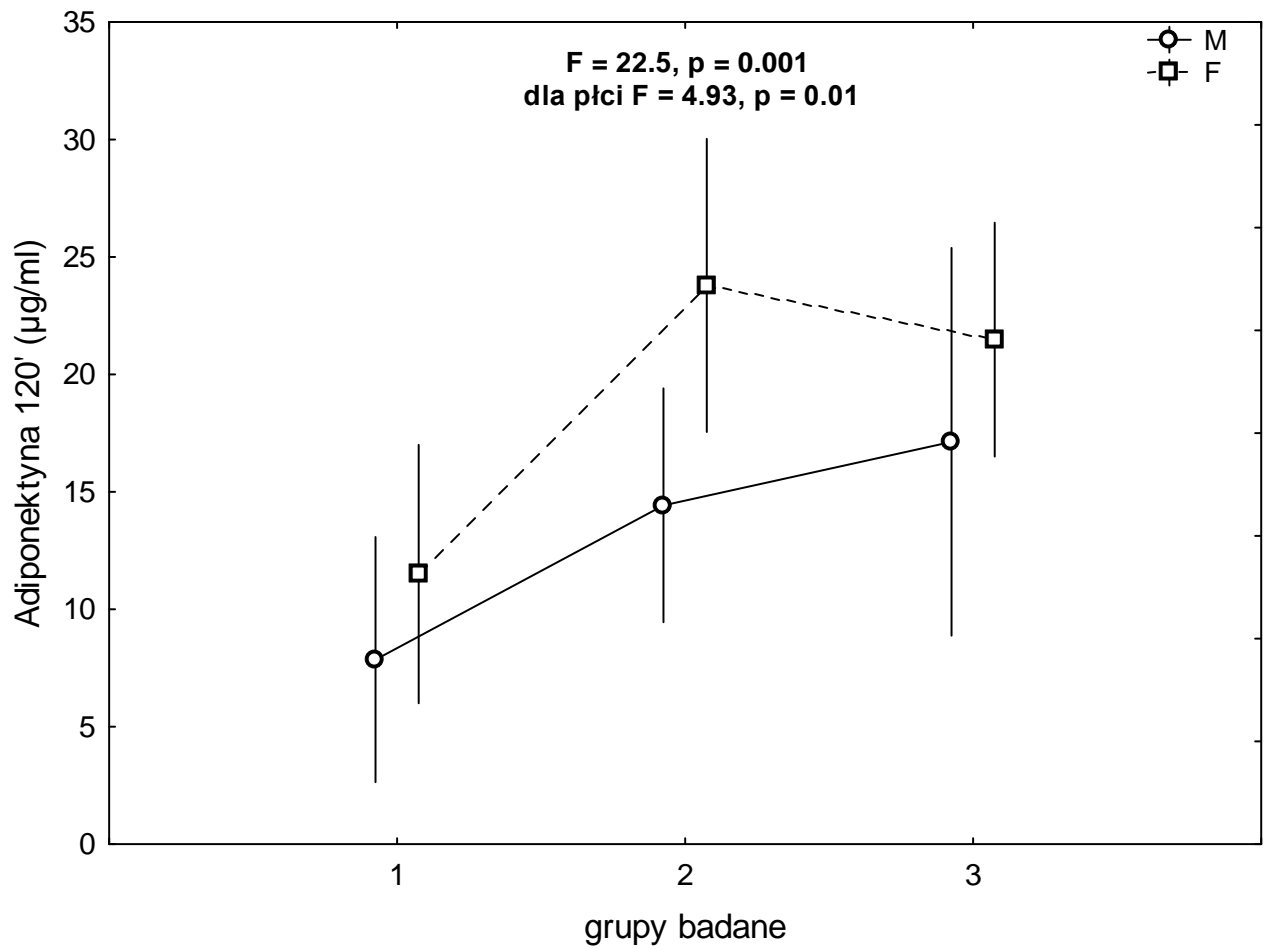
Średnie stężenia adiponektyny na czczo w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci.



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL; Adiponektyna 0' - adiponektyna na czczo, Grupy badane: 1-zespół metaboliczny; 2-nadciśnienie tętnicze samoistne; 3-kontrola; M-mężczyźni; F-kobiety.

Wykres 12.

Średnie stężenia adiponektyny „poposiłkowej” w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci.



Na wykresie zaznaczono średnie i 95% CL; Adiponektyna 120' - adiponektyna w 120 minucie OGTT, Grupy badane: 1- zespół metaboliczny; 2-nadciśnienie tętnicze samoistne; 3-kontrola; M-mężczyźni; F-kobiety.

6.5. Wpływ wieku na badane parametry

Analizowano wpływ wieku na badane parametry antropometryczne, biochemiczne oraz średnie wartości ciśnienia tętniczego. W tym celu wszystkich pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowili chorzy do 45 roku życia, drugą – chorzy powyżej 45 roku życia. Wspomnianego podziału dokonano w oparciu o wiedzę dotyczącą zwiększonej częstości występowania zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy typu 2 powyżej 45 roku życia.

Analiza wszystkich badanych wykazała obecność istotnej statystycznie zależności jedynie między wiekiem a stężeniami wisfatyny na czczo ($p=0,04$). U pacjentów do 45 roku życia ($n=22$) średnie stężenie wisfatyny na czczo (wisfatyna 0') wyniosło $1,2\pm 0,3$ ng/ml, natomiast w grupie powyżej 45 roku życia ($n=46$) – $1,5\pm 0,2$ ng/ml.

W grupie chorych z zespołem metabolicznym oraz w grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnych znaczących różnic w zakresie analizowanych parametrów w wyodrębnionych przedziałach wiekowych.

U pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w wieku do 45 lat wykazano istotnie mniejszy obwód talii, średnie stężenie glukozy na czczo, średnie stężenie kreatyniny oraz wisfatyny w surowicy krwi w porównaniu z chorymi powyżej 45 roku życia, u których stwierdzono istotnie niższe stężenia leptyny (Tabela 9).

Tabela 9.

Różnice w średnich wartościach wybranych parametrów u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z uwzględnieniem przedziałów wiekowych (test t-Studenta).

	Wiek \leq 45 roku życia	Wiek $>$ 45 roku życia	t_{20}	p
n	9	13	-	-
Obwód talii (cm)	$76,1\pm 1,5$	$83,5\pm 4,2$	-3,43	0,01
Glukoza 0' (mmol/l)	$4,59\pm 0,07$	$5,18\pm 0,23$	-2,50	0,03
Kreatynina (μ mol/l)	$66,4\pm 4,9$	$85,0\pm 11,0$	-2,11	0,04
Wisfatyna 0' (ng/ml)	$0,47\pm 0,02$	$1,95\pm 0,86$	-1,67	0,007
Leptyna (ng/ml)	$21,0\pm 3,7$	$7,3\pm 2,1$	2,44	0,004

W tabeli podano wartości średnie z SD; Wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, Glukoza 0' - glukoza na czczo.

6.6. Korelacje pomiędzy stężeniami wisfatyny a wybranymi parametrami.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniami wisfatyny a poszczególnymi parametrami. Analizując wszystkich badanych, stwierdzono istotną statystycznie zależność między stężeniem wisfatyny na czczo a średnią wartością ciśnienia tętniczego rozkurczowego oraz wielkością obwodu talii. Wspomniane zależności przedstawiono w tabeli 10. Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy osoczym stężeniem wisfatyny na czczo a parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej, wskaźnikiem insulinooporności, masą tkanki tłuszczowej, BMI (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 10.

Dodatnie korelacje między stężeniami wisfatyny a wybranymi parametrami u wszystkich badanych (n=68).

	r Spearmana	p
Wisfatyna 0' vs obwód talii	0,218	0,04
Wisfatyna 0' vs śr. DBP	0,235	0,03

Wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

W grupie chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono istotne zależności między stężeniem wisfatyny na czczo a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego oraz wielkością obwodu talii (Tabela 11). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 11.

Dodatnie korelacje między stężeniami wisfatyny a wybranymi parametrami u chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

	r Spearmana	p
Wisfatyna 0' vs śr. DBP	0,741	0,0001
Wisfatyna 0' vs śr. SBP	0,475	0,007
Wisfatyna 0' vs obwód talii	0,370	0,04

Wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego, śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego.

W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, stwierdzono istotne zależności między stężeniem wisfatyny na czczo a średnią wartością ciśnienia tętniczego rozkurczowego, wielkością obwodu talii i wartością OB (Tabela 12). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 12.

Dodatnie korelacje między stężeniami wisfatyny a wybranymi parametrami u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (n=22).

	r Spearmana	p
Wisfatyna0' vs obwód talii	0,472	0,01
Wisfatyna 0' vs. śr. DBP	0,380	0,04
Wisfatyna 0' vs. OB	0,556	0,007

Wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego, OB- odczyn Biernackiego.

W grupie kontrolnej stwierdzono istotne zależności między stężeniem wisfatyny na czczo a średnią wartością ciśnienia tętniczego rozkurczowego oraz OB (Tabela 13). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 13.

Dodatnie korelacje między stężeniami wisfatyny a wybranymi parametrami w grupie kontrolnej (n=15).

	r Pearsona	p
Wisfatyna 0' v. śr. DBP	0,618	0,007
Wisfatyna 0' vs OB	0,561	0,02

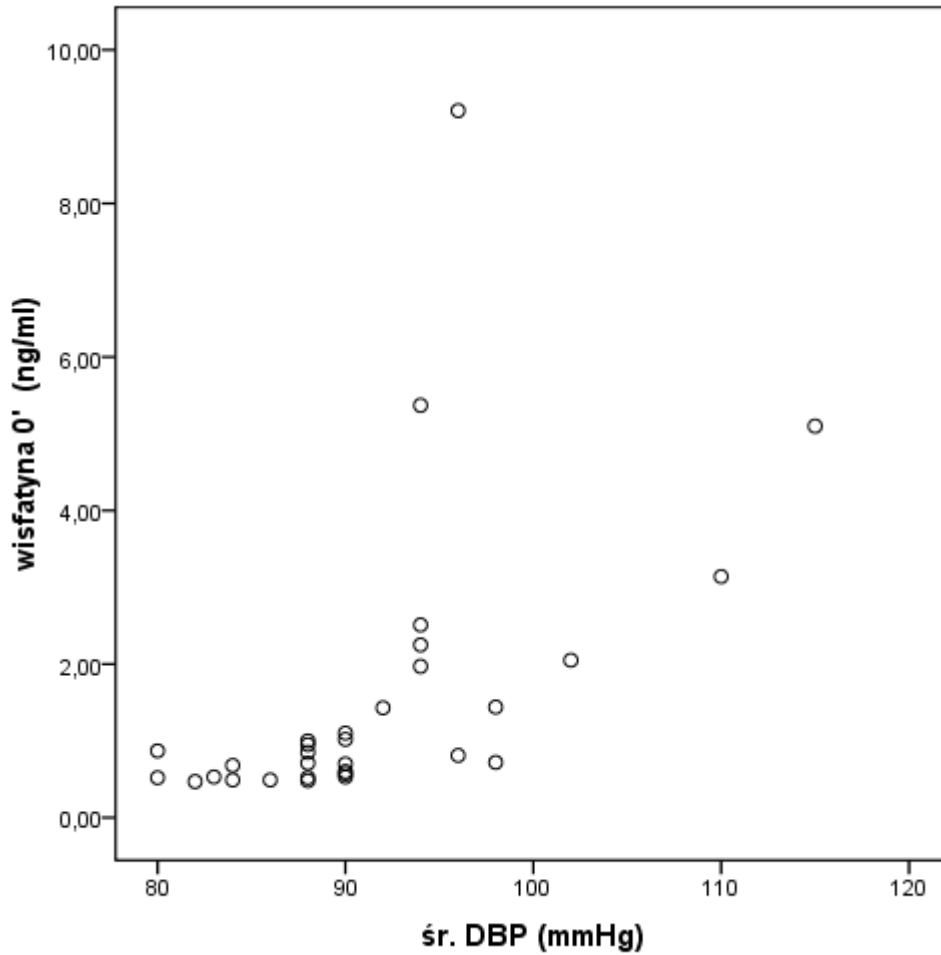
Wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego, OB- odczyn Biernackiego.

Poniżej przedstawiono omówione wcześniej istotne zależności w formie graficznej.

Wykres 13.

Dodatnia korelacja między stężeniem wisfatyny a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rSpearmana= 0,741, p= 0,0001

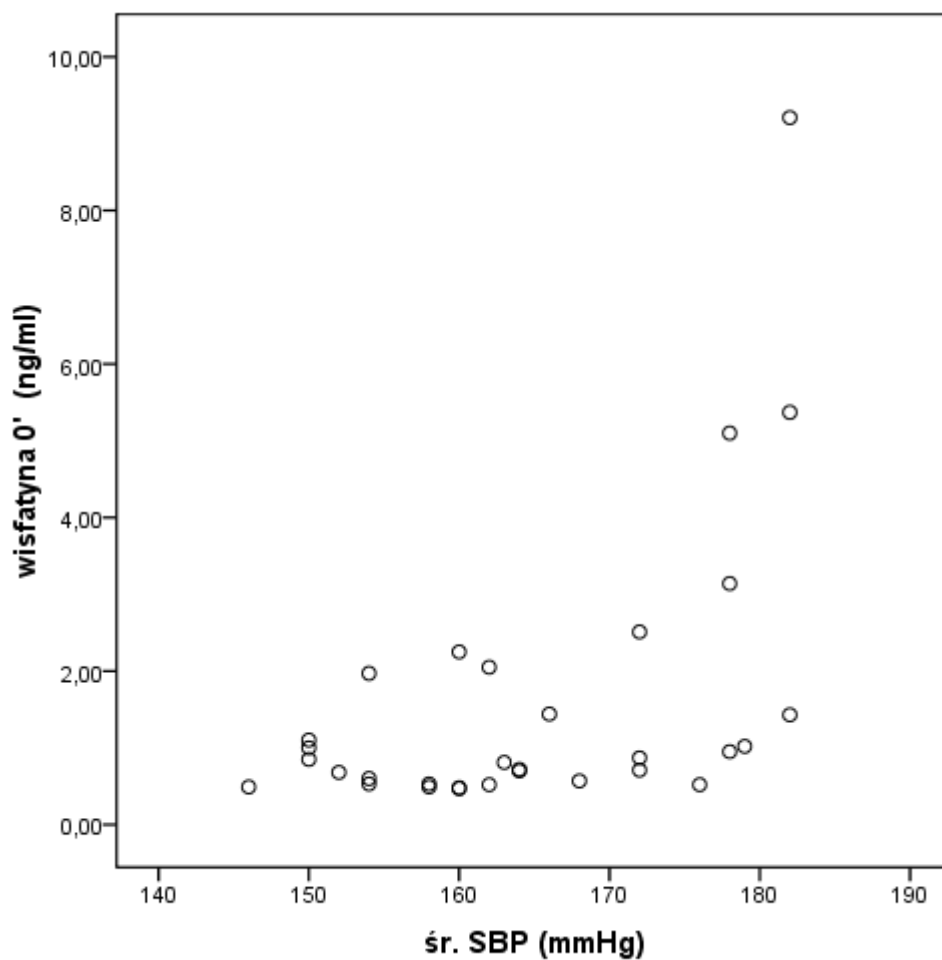


wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Wykres 14.

Dodatnia korelacja między stężeniem wisfatyny a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rSpearmana= 0,475, p= 0,007

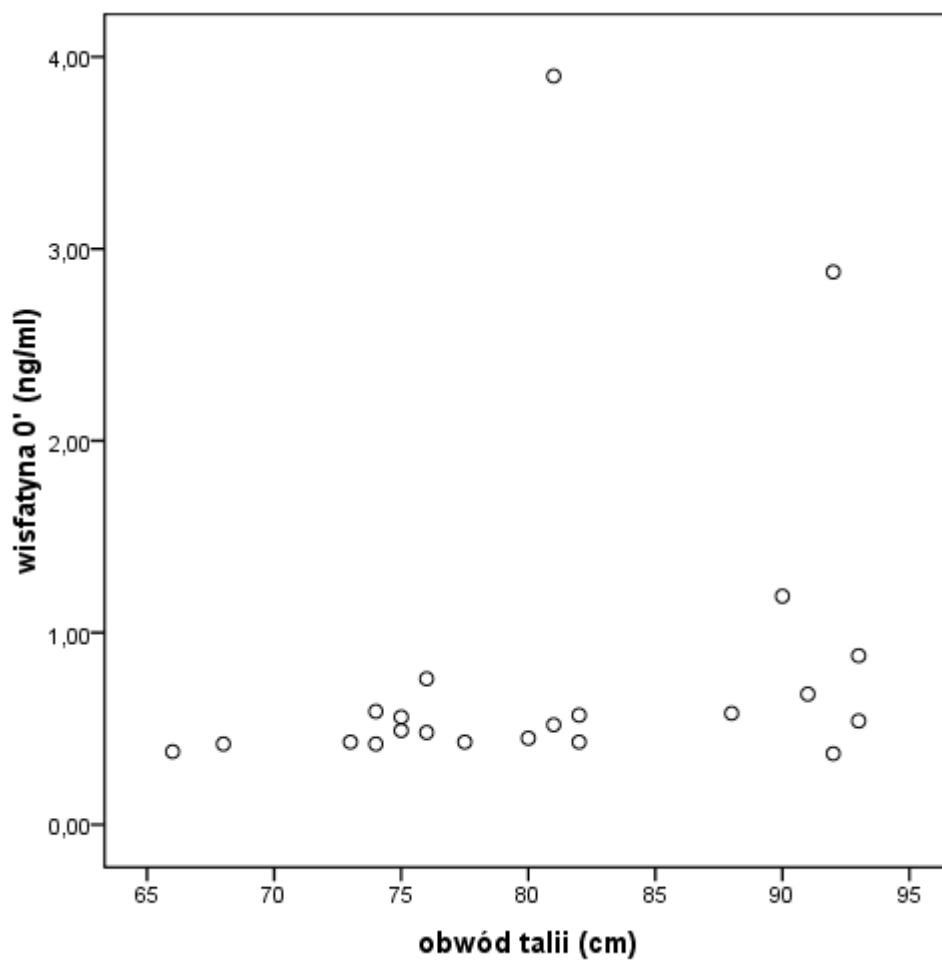


wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego.

Wykres 15.

Dodatnia korelacja między stężeniem wisfatyny a wielkością obwodu talii w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (n=22).

rSpearmana= 0,472, p= 0,01

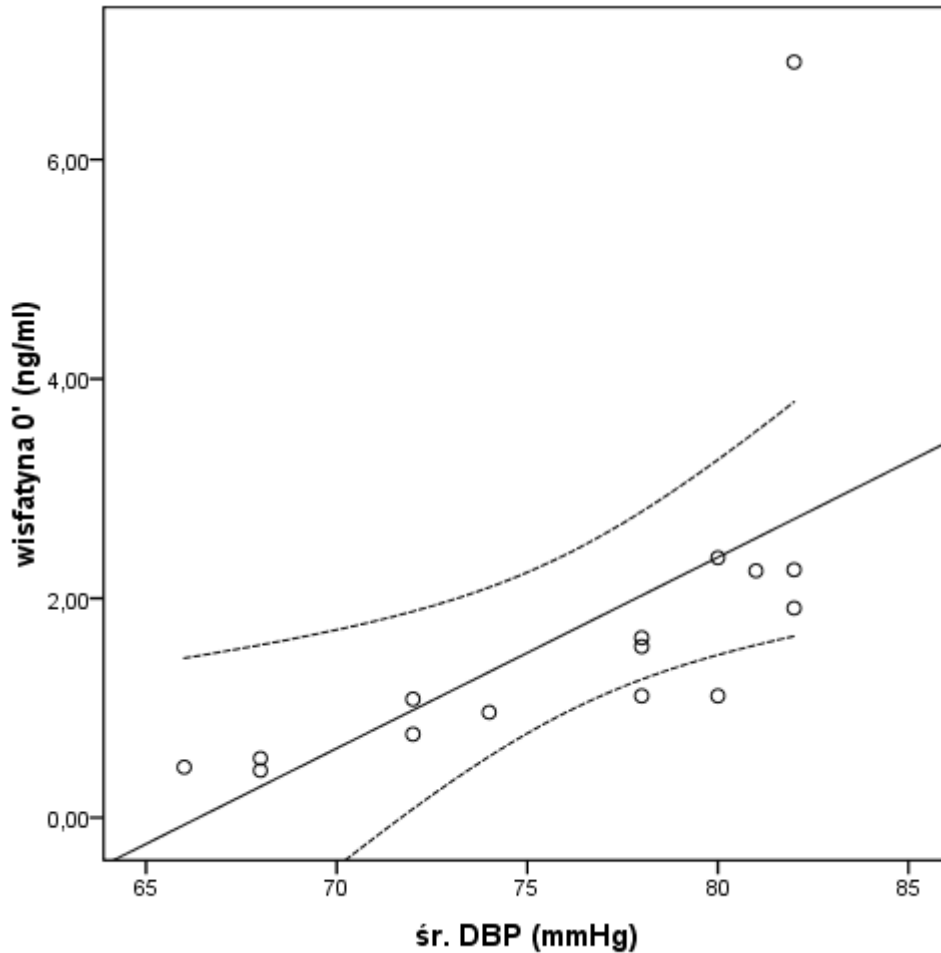


wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo.

Wykres 16.

Dodatnia korelacja między stężeniem wisfatyny a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w grupie kontrolnej (n=15).

rPearsona= 0,618, p= 0,007



Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL)
wisfatyna 0' - wisfatyna na czczo, śr. DBP- średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

6.7. Korelacje pomiędzy stężeniami wisfatyny a insuliną i glukozą w doustnym teście tolerancji glukozy.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniami wisfatyny a stężeniami glukozy i insuliny oznaczonymi w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy. Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie korelacji między tymi parametrami zarówno w populacji wszystkich chorych jak i w poszczególnych grupach badanych i grupie kontrolnej.

6.8. Korelacje pomiędzy stężeniami adiponektyny a wybranymi parametrami.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniami adiponektyny na czczo a poszczególnymi parametrami. Analizując dane wszystkich badanych stwierdzono istotną statystycznie zależność między stężeniem badanej adipokiny a wielkością obwodu talii, wartością BMI, zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie (kg), średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego, stężeniem triglicerydów, cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL oraz stężeniem glukozy na czczo. Wspomniane zależności przedstawiono w tabeli 14. Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy osoczymym stężeniem adiponektyny a stężeniem insuliny na czczo, wskaźnikiem insulinooporności, wartością OB i średnimi wartościami ciśnienia tętniczego rozkurczowego (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 14.

Korelacje między stężeniami adiponektyny a wybranymi parametrami u wszystkich badanych (n=68).

	r Spearmana	p wartość
Adiponektyna 0' vs obwód talii	- 0,220	0,04
Adiponektyna 0' vs BMI	- 0,217	0,04
Adiponektyna 0' vs tk.tł.	- 0,214	0,04
Adiponektyna 0' vs TG	- 0,364	0,001
Adiponektyna 0' vs HDLChol	0,319	0,004
Adiponektyna 0' vs glukoza 0'	- 0,202	0,05
Adiponektyna 0' vs śr. SBP	- 0,404	0,001
Adiponektyna 0' vs LDLChol	- 0,221	0,04
Adiponektyna 0' vs TChol	- 0,246	0,02

Adiponektyna 0' - adiponektyna na czczo, BMI-wskaźnik masy ciała, tk.tł.- zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (kg), TG-triglicerydy, glukoza 0'-glukoza na czczo, śr. SBP- średnia wartość ciśnienia tętniczego skurczowego, LDLChol- cholesterol frakcji LDL, HDLChol- cholesterol frakcji HDL, TChol- cholesterol całkowity.

W grupie chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono istotne zależności między stężeniem adiponektyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, stężeniem insuliny na czczo, wskaźnikiem insulinooporności, stężeniem triglicerydów oraz frakcją HDL cholesterolu (Tabela 15). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 15.

Korelacje między stężeniami adiponektyny a wybranymi parametrami u chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

	r Spearmana	p wartość
Adiponektyna 0' vs SBP	- 0,387	0,02
Adiponektyna 0' vs TG	- 0,473	0,007
Adiponektyna 0' vs HDLChol	0,424	0,02
Adiponektyna 0' vs Insulina 0'	- 0,489	0,005
Adiponektyna 0' vs IRI/G	- 0,517	0,003

Adiponektyna 0'- adiponektyna na czczo, TG-triglicerydy, śr. SBP- średnia wartość ciśnienia tętniczego skurczowego, HDLChol- cholesterol frakcji HDL, IRI/G- wskaźnik insulinooporności, Insulina 0'- insulina na czczo.

W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, stwierdzono istotne zależności między stężeniem adiponektyny a średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego ($p= 0,02$, $r= -0,510$). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

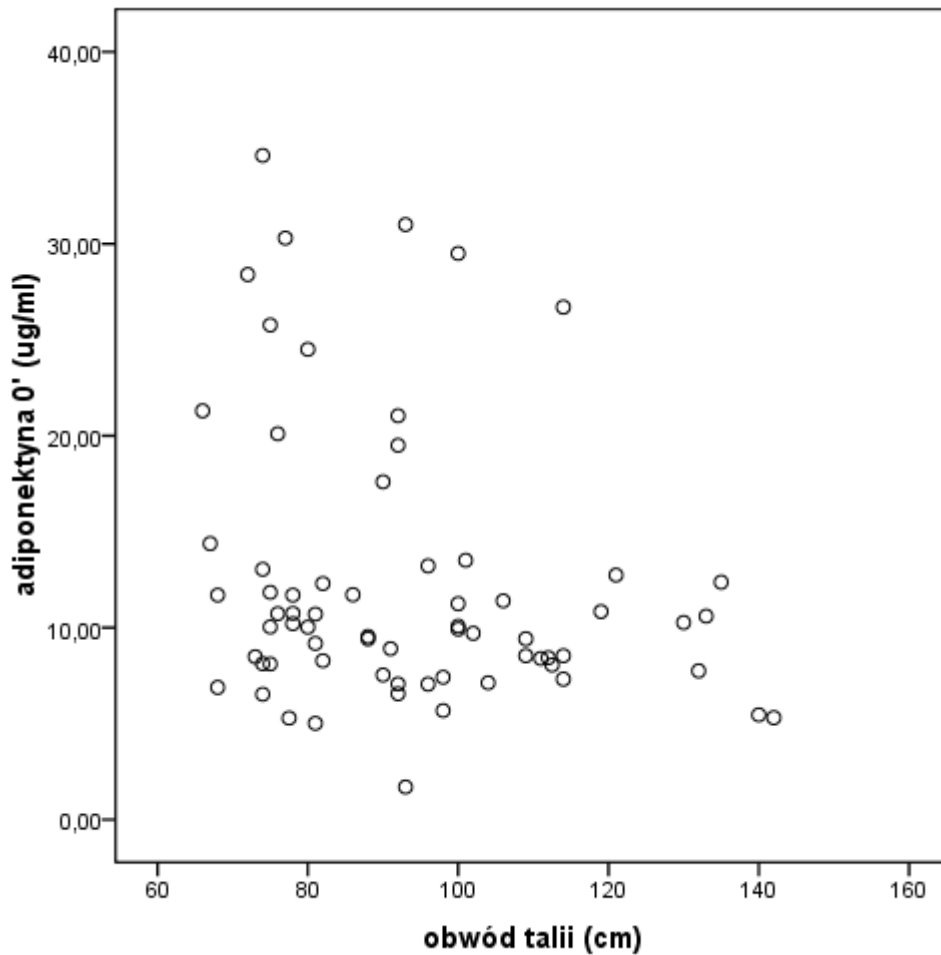
W grupie kontrolnej stwierdzono istotne zależności między stężeniem adiponektyny a OB. ($p=0,004$, $r= -0,655$). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

Poniżej przedstawiono omówione wcześniej istotne zależności w formie graficznej.

Wykres 17.

Ujemna korelacja między stężeniem adiponektyny a wielkością obwodu talii u wszystkich badanych (n=68).

rSpearmana= -0,220, p= 0,04

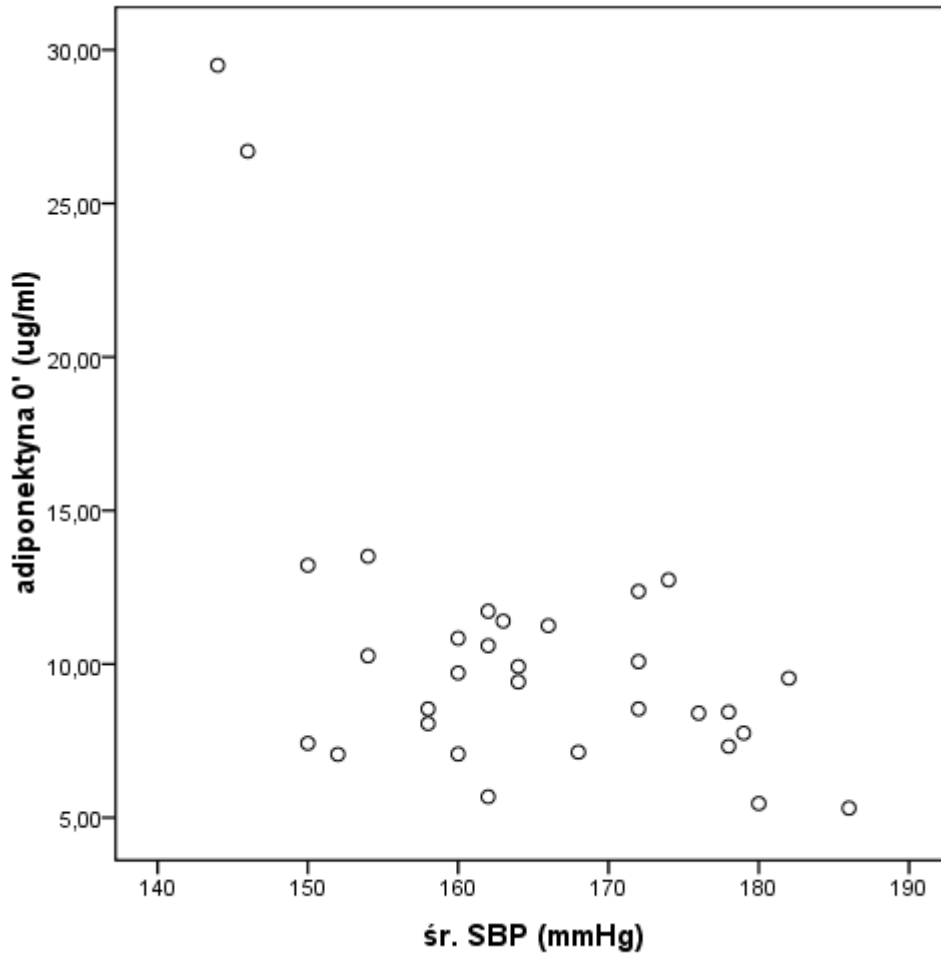


adiponektyna 0' - adiponektyna na czczo.

Wykres 18.

Ujemna korelacja między stężeniem adiponektyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rSpearmana= -0,387, p= 0,02

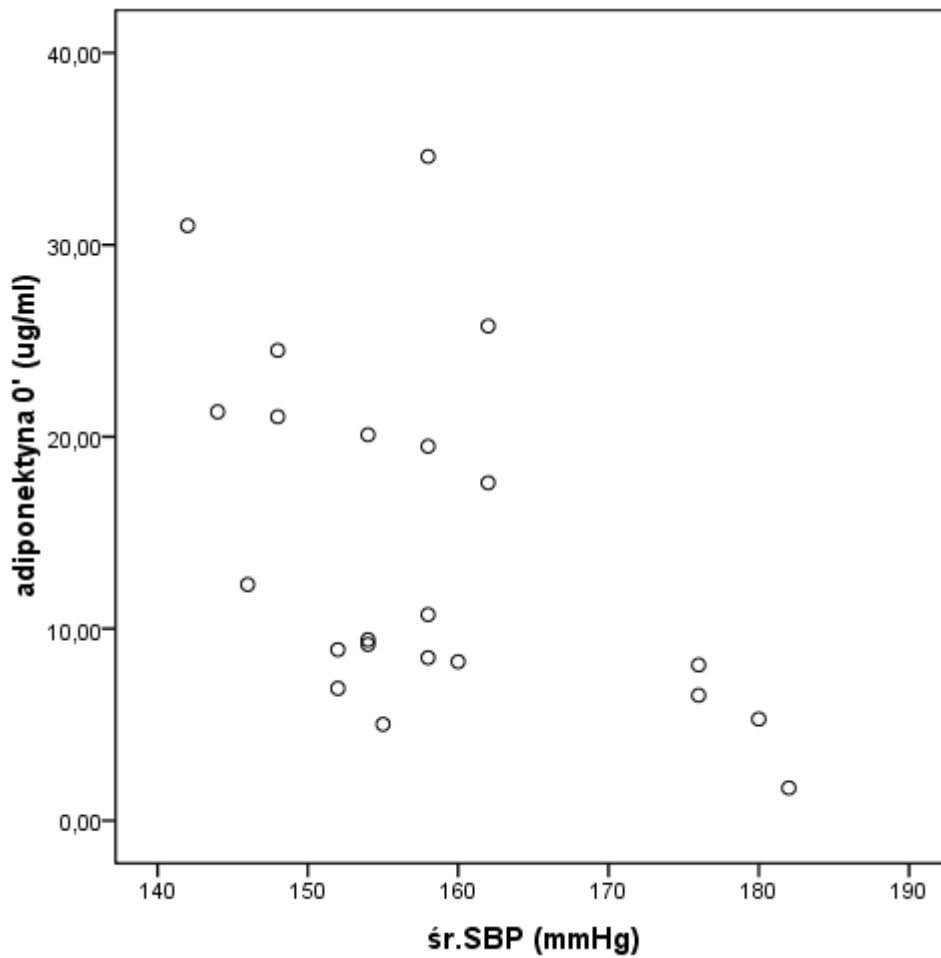


adiponektyna 0' - adiponektyna na czczo, śr. SBP - średnia wartość ciśnienia tętniczego skurczowego.

Wykres 19.

Ujemna korelacja między stężeniem adiponektyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (n=22).

rSpearmana= -0,510 p= 0,02



adiponektyna 0'- adiponektyna na czczo, śr. SBP- średnia wartość ciśnienia tętniczego skurczowego.

6.9. Korelacje pomiędzy stężeniami adiponektyny a insuliną i glukozą w doustnym teście tolerancji glukozy.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniami adiponektyny a stężeniami glukozy i insuliny oznaczonymi w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy. Stwierdzono istotne zależności między tymi parametrami w odniesieniu do wszystkich badanych (Tabela 16). Analizy w obrębie poszczególnych grup chorych nie wykazały istotnych statystycznie zależności w zakresie omawianych parametrów.

Tabela 16.

Ujemne korelacje między poposiłkowymi stężeniami adiponektyny, insuliny i glukozy u wszystkich badanych (n=68).

	r Spearmana	p wartość
Adiponektyna 120' vs Glukoza 120'	- 0,314	0,02
Adiponektyna 120' vs Insulina 120'	- 0,485	0,0001

Adiponektyna 120'- adiponektyna „poposiłkowa”, w 120 minucie OGTT, Glukoza 120'- glukoza „poposiłkowa”, w 120 minucie OGTT, Insulina 120'- insulina „poposiłkowa”, w 120 minucie OGTT

6.10. Korelacje pomiędzy stężeniami leptyny a wybranymi parametrami.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniami leptyny na czczo a poszczególnymi parametrami. Analizując wszystkich badanych stwierdzono istotną statystycznie zależność między stężeniem badanej adipokiny a obwodem talii, BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej, średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, częstością pracy serca, stężeniem triglicerydów, stężeniem insuliny na czczo, wskaźnikiem insulinooporności i OB. Wspomniane zależności przedstawiono w tabeli 17. Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a stężeniem glukozy na czczo, stężeniem cholesterolu całkowitego i jego frakcji oraz stężeniem adiponektyny i wisfatyny.

Tabela 17.

Dodatknie korelacje między stężeniami leptyny a wybranymi parametrami u wszystkich badanych (n=56).

	r Spearmana	p wartość
Leptyna vs obwód talii	0,420	0,001
Leptyna vs BMI	0,552	0,0001
Leptyna vs % tk.tł.	0,538	0,0001
Leptyna vs TG	0,263	0,03
Leptyna vs IRI/G	0,256	0,03
Leptyna vs Insulina 0'	0,326	0,007
Leptyna vs OB	0,469	0,0001
Leptyna vs śr. SBP	0,625	0,0001
	r Pearsona	p wartość
Leptyna vs HR	0,794	0,0001

Leptyna – leptyna na czczo, Insulina 0' - insulina na czczo, BMI- wskaźnik masy ciała, śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, HR- średnia częstość pracy serca, %tk.tł.- procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, TG- triglicerydy, IRI/G- wskaźnik insulinooporności, OB.- odczyn Biernackiego.

W grupie chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono istotne zależności między stężeniem leptyny a obwodem talii, BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej, średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, średnią częstością pracy serca, stężeniem

insuliny na czczo i wskaźnikiem insulinooporności (Tabela 18). Pozostałe badane korelacje okazały się statystycznie nieistotne.

Tabela 18.

Dodatnie korelacje między stężeniami leptyny a wybranymi parametrami u chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

	r Pearsona	p wartość
Leptyna vs obwód talii	0,323	0,004
Leptyna vs BMI	0,487	0,003
Leptyna vs IRI/G	0,310	0,04
Leptyna vs Insulina 0'	0,311	0,04
Leptyna vs % tk.tł.	0,555	0,0001
Leptyna vs śr. SBP	0,501	0,004
Leptyna vs HR	0,886	0,0001

Leptyna – leptyna na czczo, Insulina 0' - insulina na czczo, BMI- wskaźnik masy ciała, %tk.tł.- procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, , śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, HR- średnia częstość pracy serca,, IRI/G- wskaźnik insulinooporności.

W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, stwierdzono istotne zależności między stężeniem leptyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, średnią częstością pracy serca, stężeniem insuliny na czczo, stężeniem glukozy na czczo oraz wskaźnikiem insulinooporności (Tabela 19). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 19.

Dodatnie korelacje między stężeniami leptyny a wybranymi parametrami u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (n=12).

	r Pearsona	p wartość
Leptyna vs Glukoza 0'	0,564	0,03
Leptyna vs Insulina 0'	0,723	0,004
Leptyna vs HR	0,952	0,0001
	r Spearmana	p wartość
Leptyna vs śr. SBP	0,752	0,005
Leptyna vs IRI/G	0,745	0,003

Leptyna- leptyna na czczo, Insulina 0'- insulina na czczo, IRI/G- wskaźnik insulinooporności, Glukoza 0'- glukoza na czczo, śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, HR- średnia częstość pracy serca.

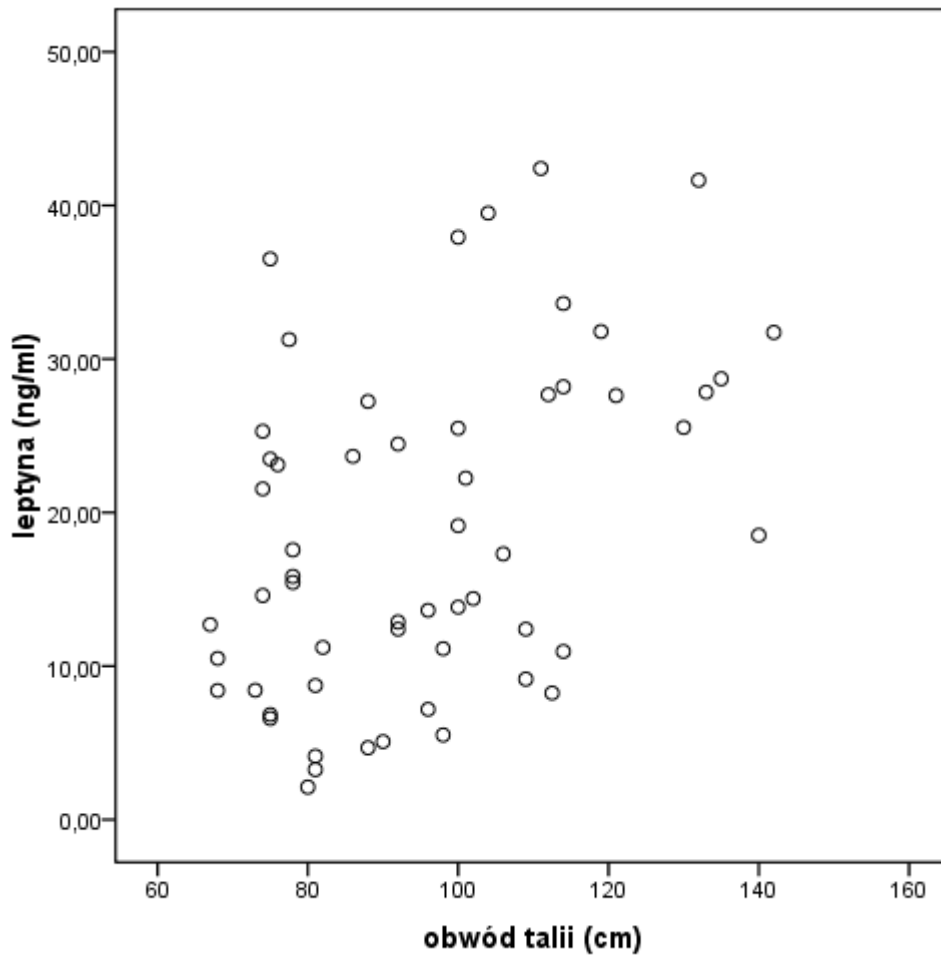
W grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między stężeniem leptyny i analizowanymi parametrami.

Poniżej przedstawiono omówione wcześniej istone zależności w formie graficznej.

Wykres 20.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a wielkością obwodu talii u wszystkich badanych(n=56) .

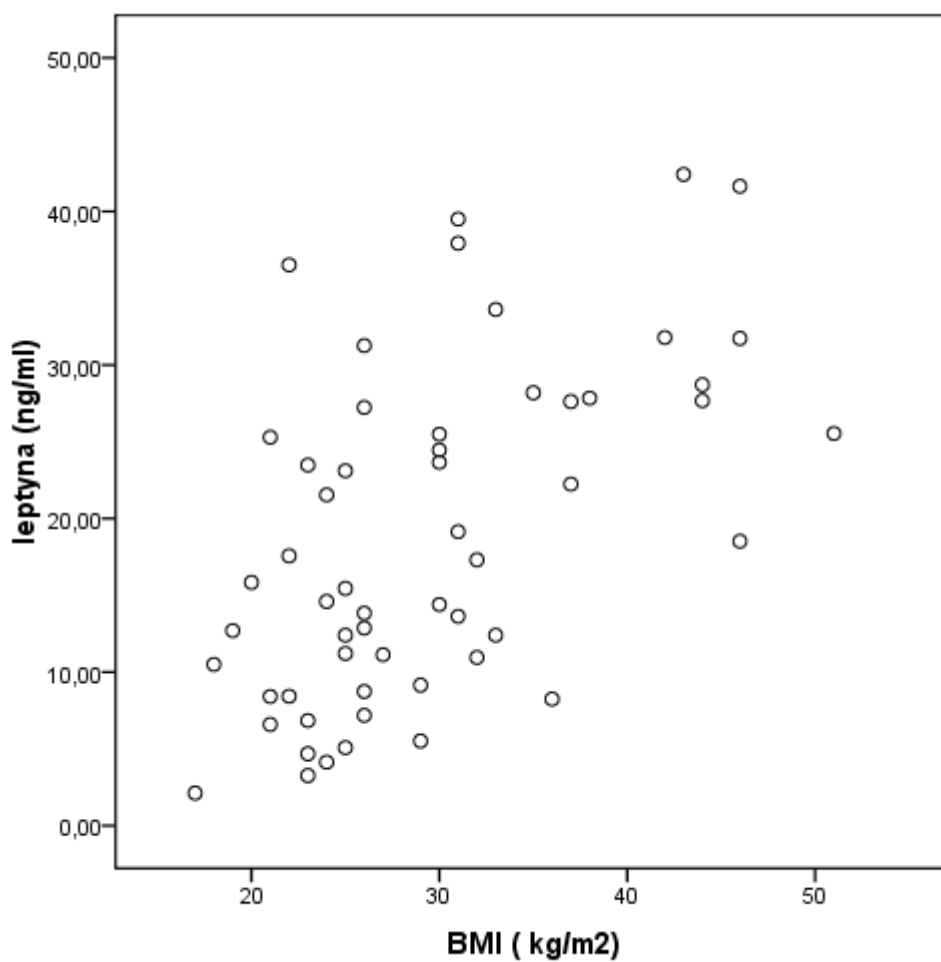
rSpearmana= 0,420, p= 0,001



Wykres 21.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a BMI u wszystkich badanych(n=56).

$r_{\text{Spearmana}} = 0,552, p = 0,0001$

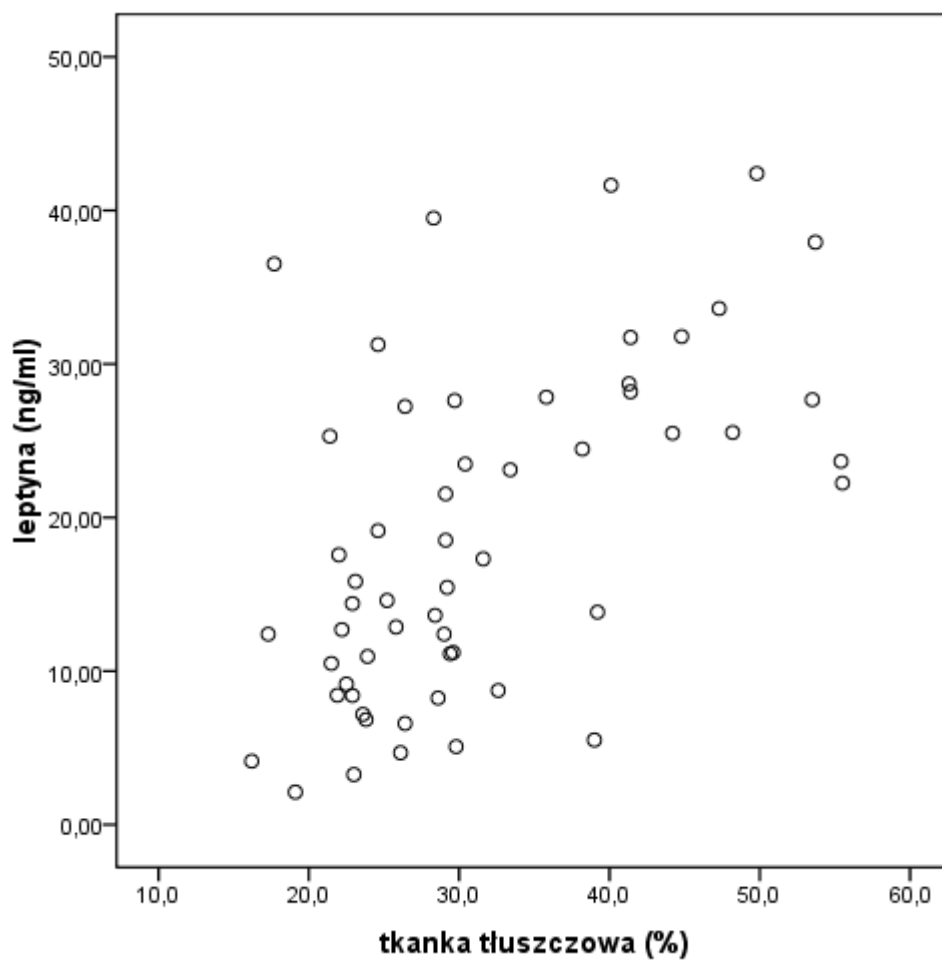


BMI- wskaźnik masy ciała.

Wykres 22.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a procentową zawartością tkanki tłuszczowej u wszystkich badanych (n=56).

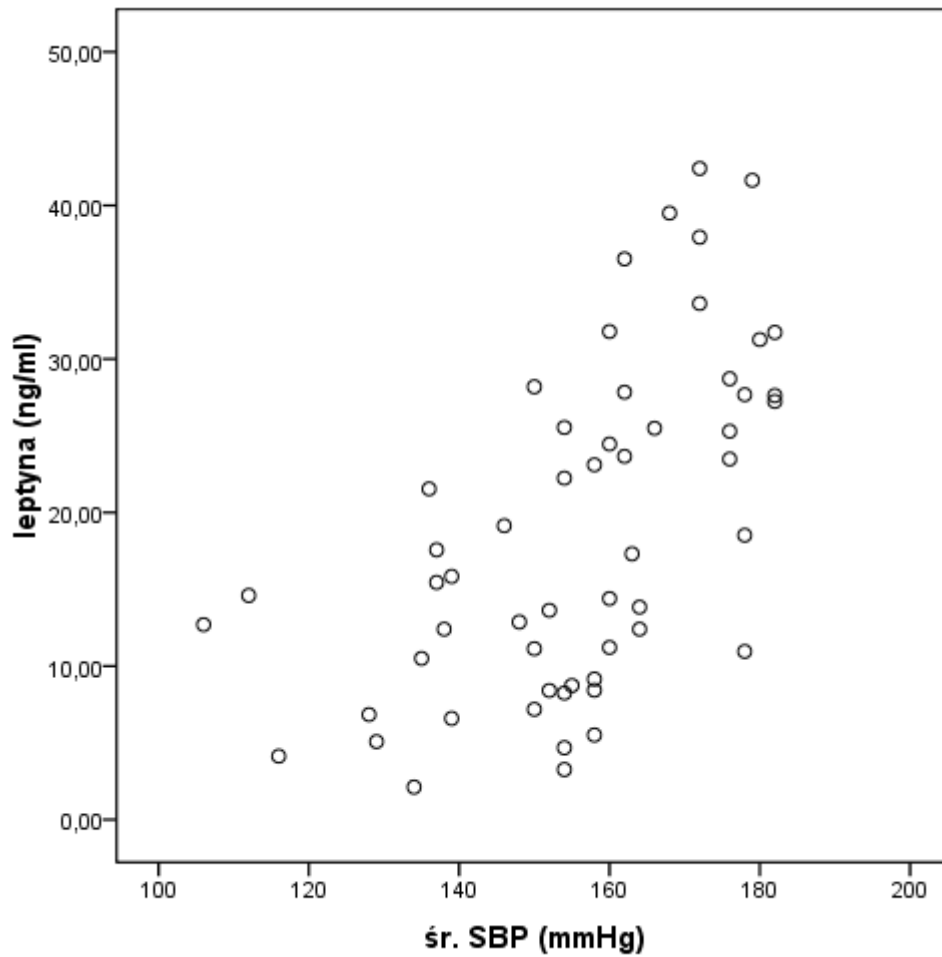
rSpearmana= 0,538, p= 0,0001



Wykres 23.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym u wszystkich badanych (n=56).

rSpearmana= 0,625, p=0,0001

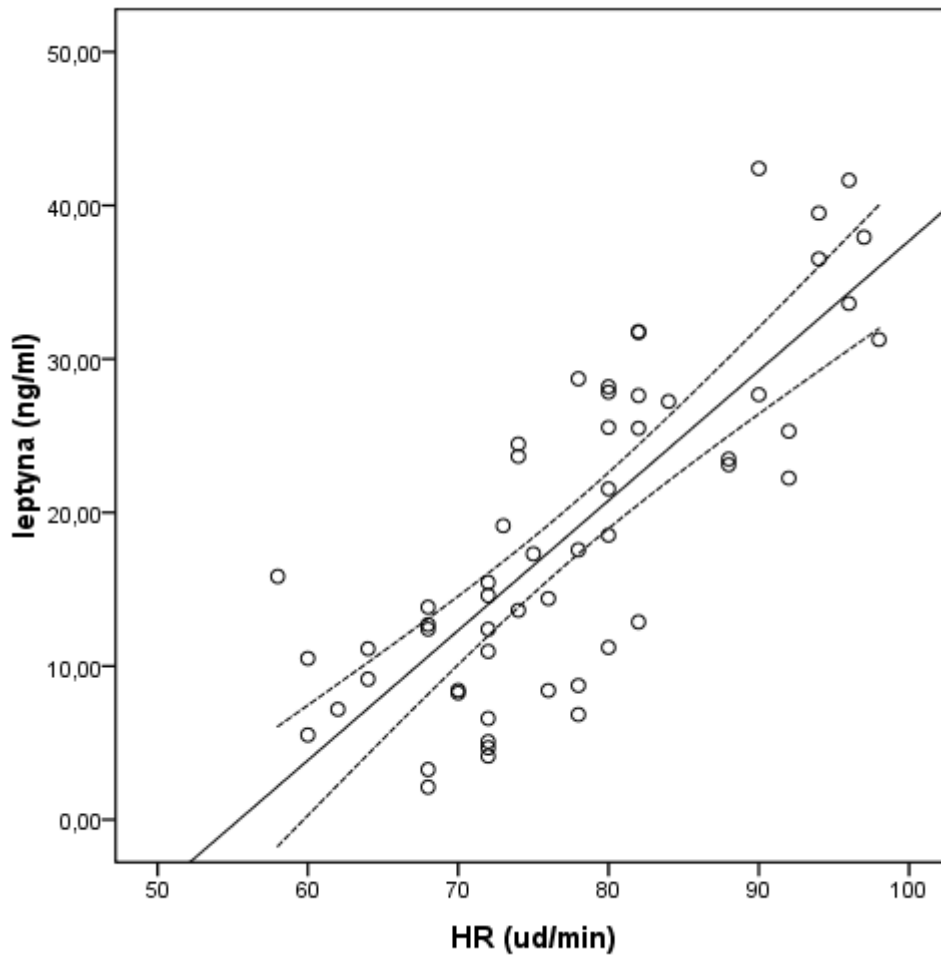


śr. SBP- średnia wartość ciśnienia tętniczego skurczowego.

Wykres 24.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnią częstością pracy serca u wszystkich badanych (n=56).

rPearsona= 0,794, p=0,0001

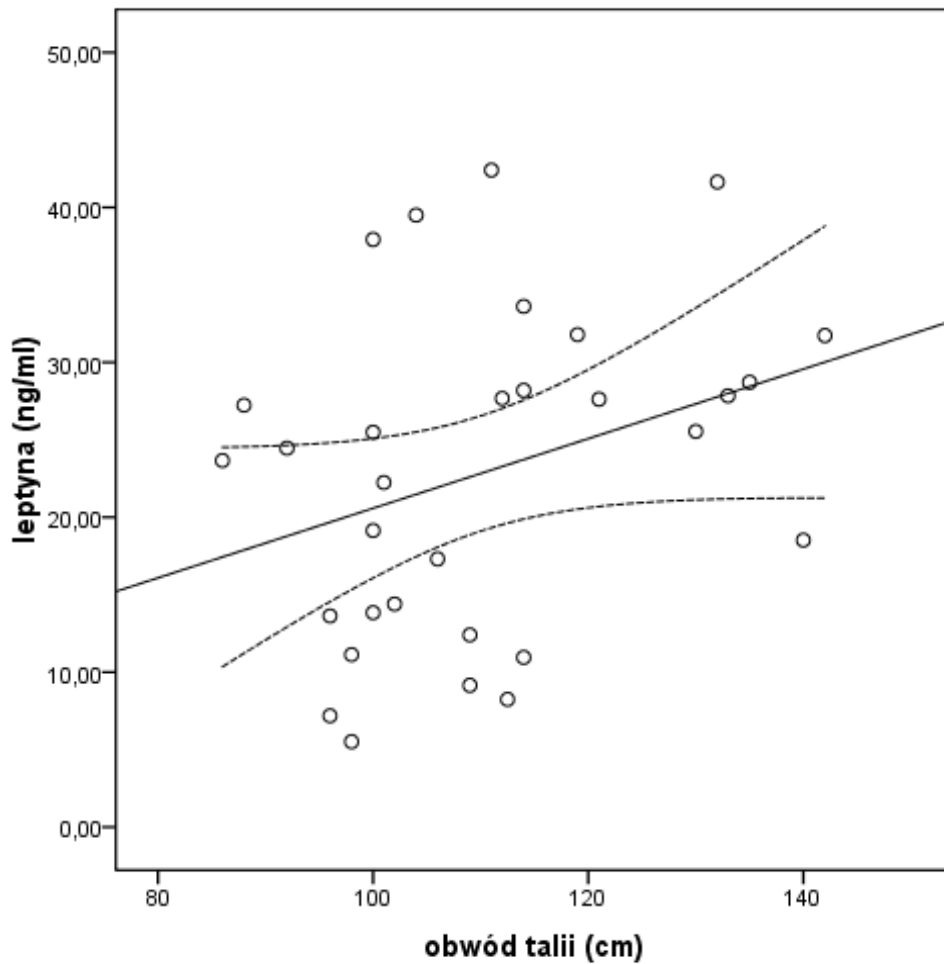


Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL); HR- średnia częstość pracy serca.

Wykres 25.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a wielkością obwodu talii w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

$r_{\text{Pearsona}} = 0,323, p = 0,004$

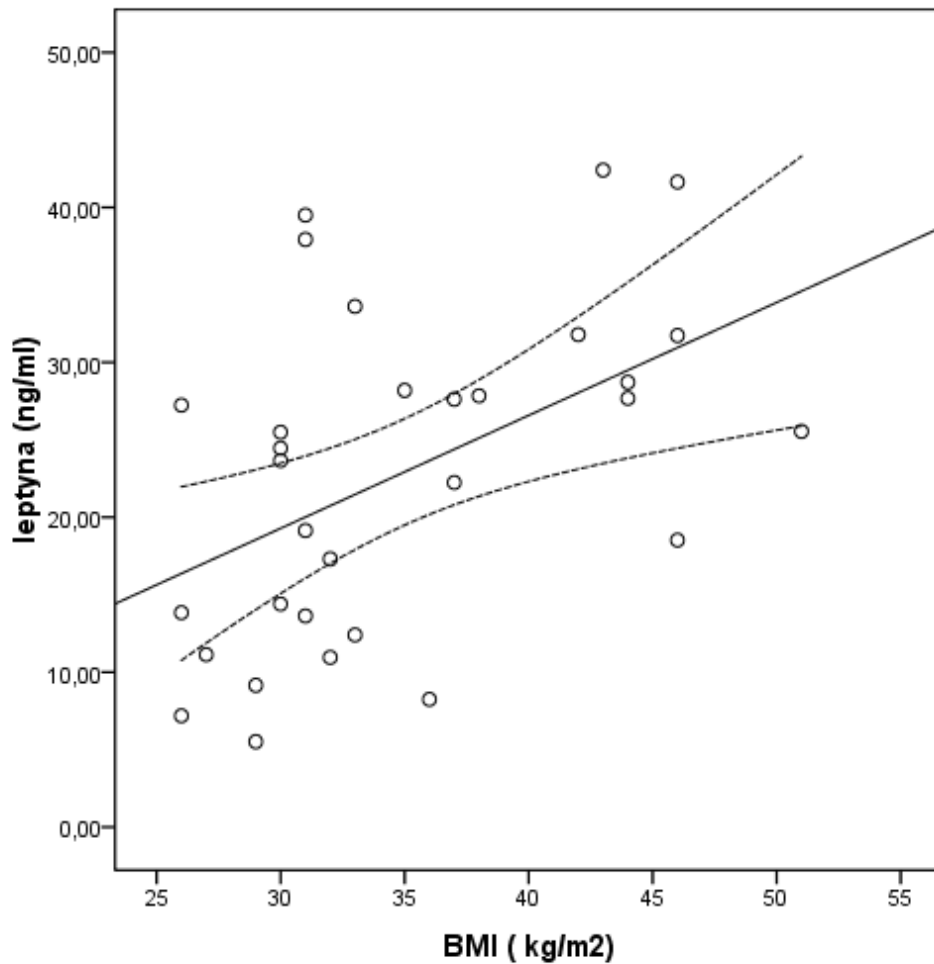


Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL)

Wykres 26.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a BMI w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rPearsona= 0,487, p= 0,003

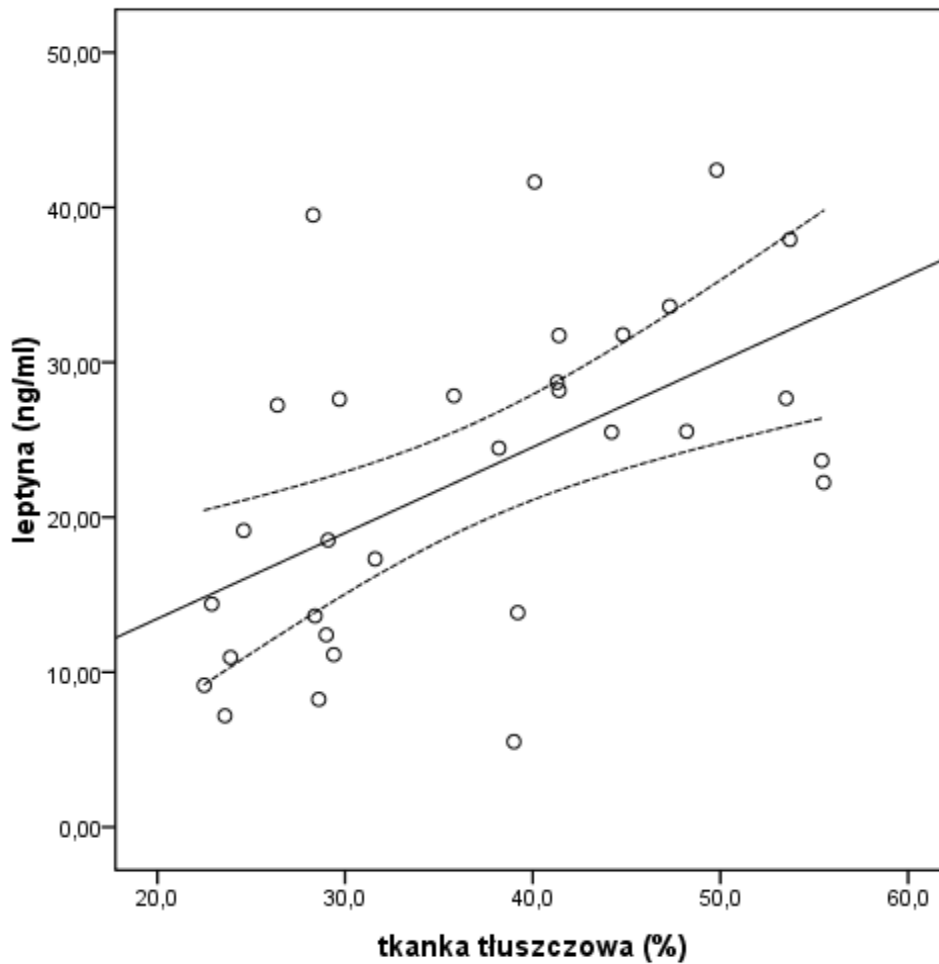


Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL); BMI- wskaźnik masy ciała.

Wykres 27.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a procentową zawartością tkanki tłuszczowej w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rPearsona= 0,555, p= 0,0001

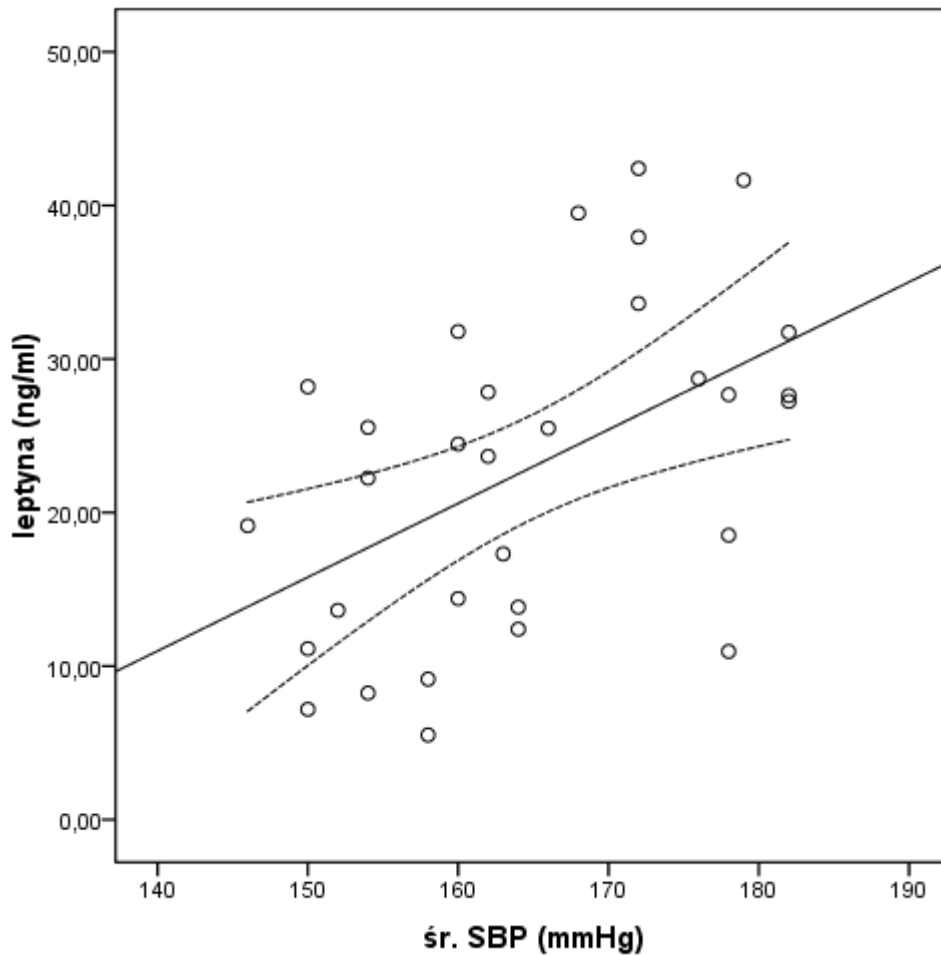


Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL)

Wykres 28.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rPearsona= 0,501, p= 0,004

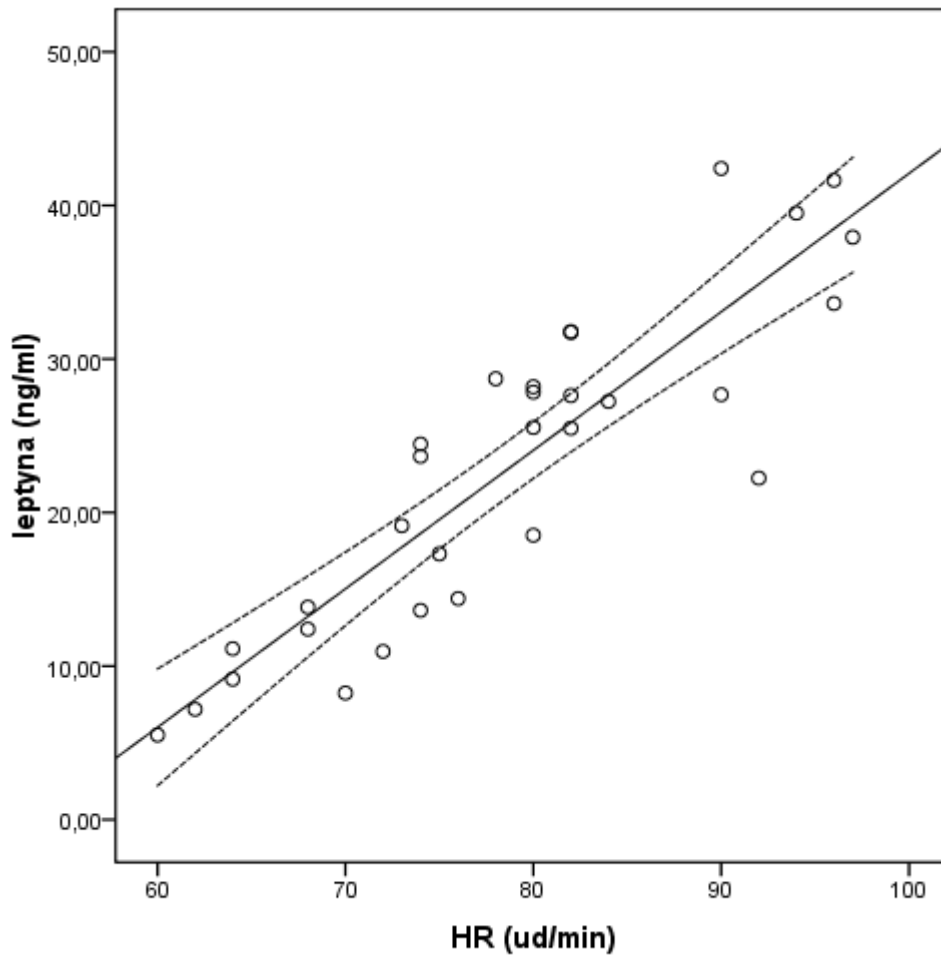


Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL); śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego.

Wykres 29.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnią wartością częstości pracy serca w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rPearsona= 0,886, p=0,0001

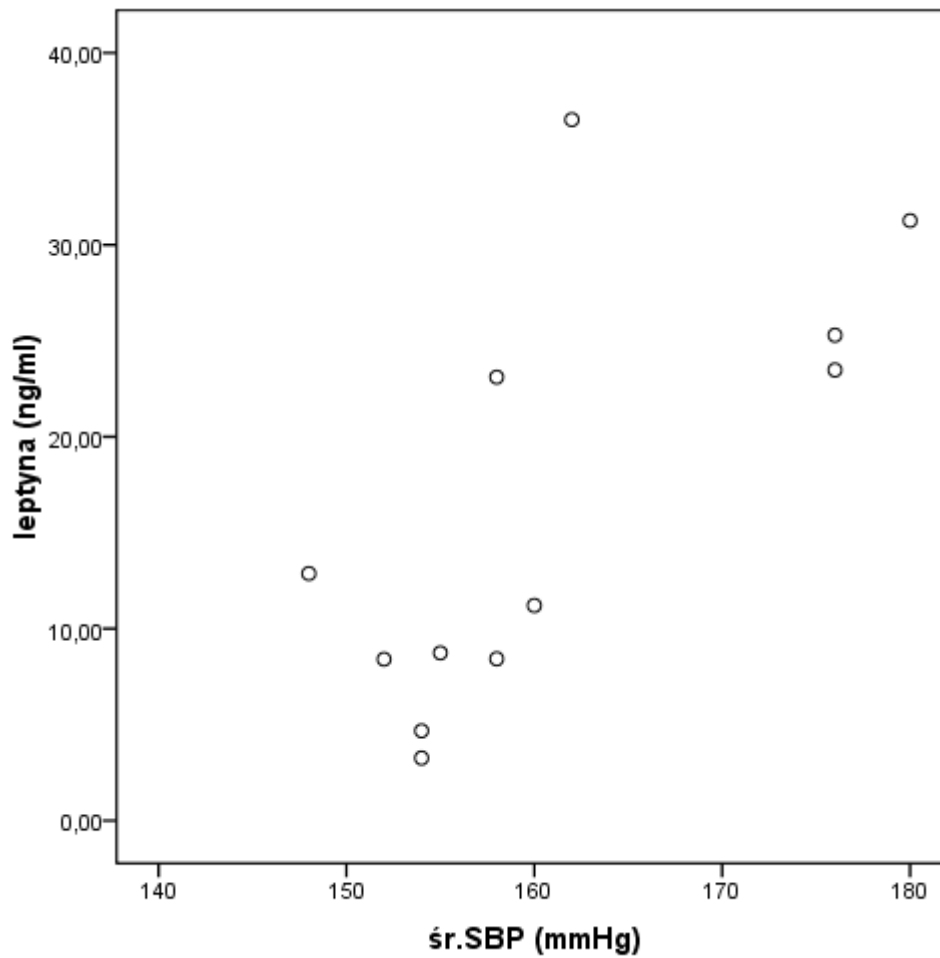


Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL); HR- średnia częstość pracy serca.

Wykres 30.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (n=12).

rSpearmana= 0,752, p= 0,005

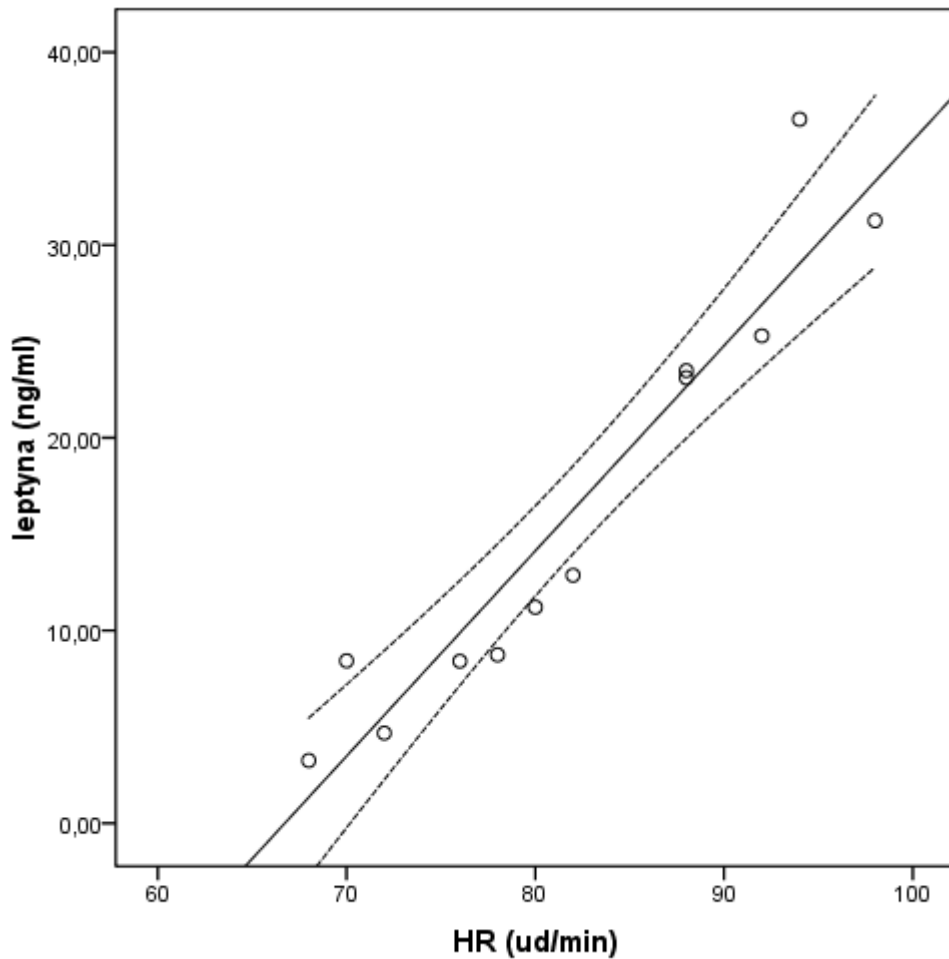


śr. SBP- średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego.

Wykres 31.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnią wartością częstości pracy serca w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (n=12).

rPearsona= 0,952, p= 0,0001

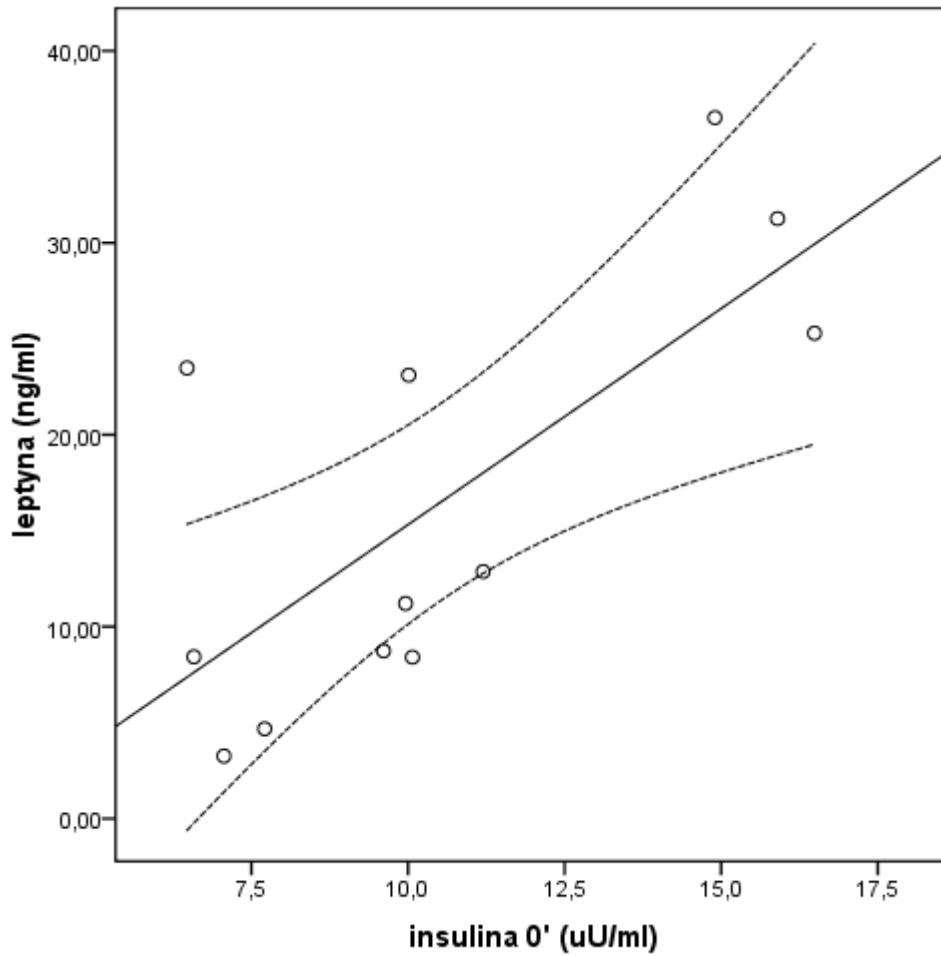


Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL); HR- średnia częstość pracy serca.

Wykres 32.

Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem insuliny w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (n=12).

rPearsona= 0,723, p= 0,004



Linia ciągła- linia trendu; linia przerywana- 95% przedział ufności (95% CL); insulina 0' - insulina na czczo.

6.11. Korelacje pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności IRI/G a wybranymi parametrami.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy wartościami wskaźników insulinooporności a poszczególnymi parametrami. Analizując wszystkich badanych, stwierdzono istotne zależności między wymienionymi wskaźnikami a obwodem talii, stężeniem cholesterolu frakcji HDL, średnią wartością ciśnienia tętniczego rozkurczowego oraz stężeniem leptyny. Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej (Tabela 20).

W związku z tym, że korelacje badanych parametrów z HOMA-IR oraz IRI/G nie różniły się między sobą, poniżej przedstawiono wyniki analiz dla jednego z wskaźników.

Tabela 20.

Korelacje pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności a wybranymi parametrami u wszystkich badanych (n=68).

	r Spearmana	p wartość
IRI/G vs obwód talii	0,223	0,03
IRI/G vs śr. DBP	0,210	0,04
IRI/G vs HDLChol	- 0,270	0,01
IRI/G vs Leptyna	0,256	0,03

IRI/G- wskaźnik insulinooporności, HDLChol- cholesterol frakcji HDL, śr. DBP- średnie ciśnienie tętnicze rozkurczowe.

W grupie chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono istotne zależności między wskaźnikami insulinooporności a obwodem talii, BMI, średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie (kg), stężeniem cholesterolu frakcji HDL, stężeniem triglicerydów oraz stężeniem leptyny i adiponektyny (Tabela 21). Pozostałe badane korelacje okazały się statystycznie nieistotne.

Tabela 21.

Korelacje pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności a wybranymi parametrami w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

	r Spearmana	p wartość
IRI/G vs obwód talii	0,520	0,001
IRI/G vs BMI	0,445	0,006
IRI/G vs śr. SBP	0,327	0,04
IRI/G vs Leptyna	0,310	0,04
IRI/G vs Adiponektyna 0'	- 0,517	0,003
IRI/G vs tk. tł.	0,319	0,04
IRI/G vs HDLChol	- 0,362	0,02
IRI/G vs TG	0,434	0,03

IRI/G- wskaźnik insulinooporności, BMI- wskaźnik masy ciała, tk.tł. – zawartość tkanki tłuszczowej w kg, HDLChol- cholesterol frakcji HDL, śr. SBP- średnie ciśnienie tętnicze skurczowe, TG- triglicerydy, Adiponektyna 0' -adiponektyna na czczo.

W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, stwierdzono istotne zależności między wartością wskaźnika insulinooporności a stężeniem leptyny i cholesterolu frakcji HDL (Tabela 22). Pozostałe badane korelacje nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 22.

Korelacje pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności a wybranymi parametrami w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (n=22).

	r Spearmana	p wartość
IRI/G vs Leptyna	0,745	0,003
IRI/G vs HDLChol	- 0,386	0,04

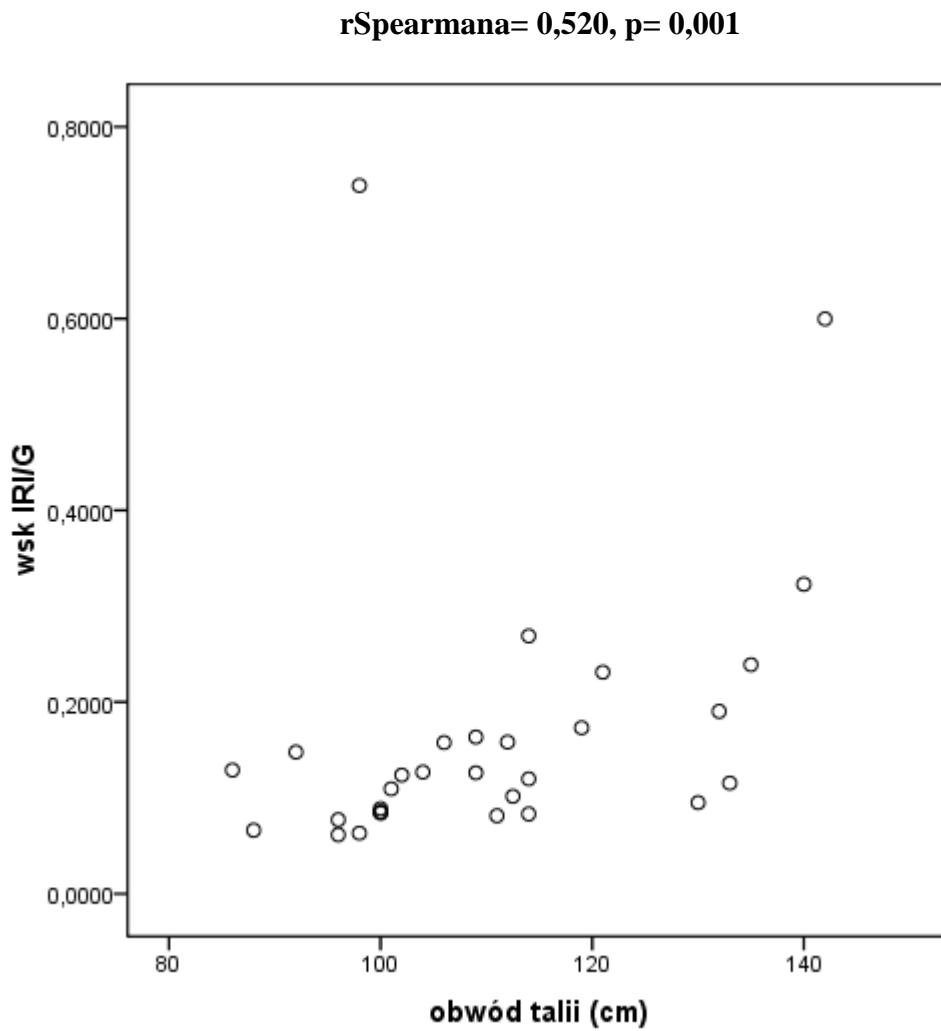
IRI/G- wskaźnik insulinooporności, HDLChol- cholesterol frakcji HDL.

W grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych zależności między wskaźnikami insulinooporności a badanymi parametrami.

Poniżej przedstawiono omówione wcześniej istotne zależności w formie graficznej.

Wykres 33.

Dodatnia korelacja między wskaźnikiem insulinooporności IRI/G a obwodem talii w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

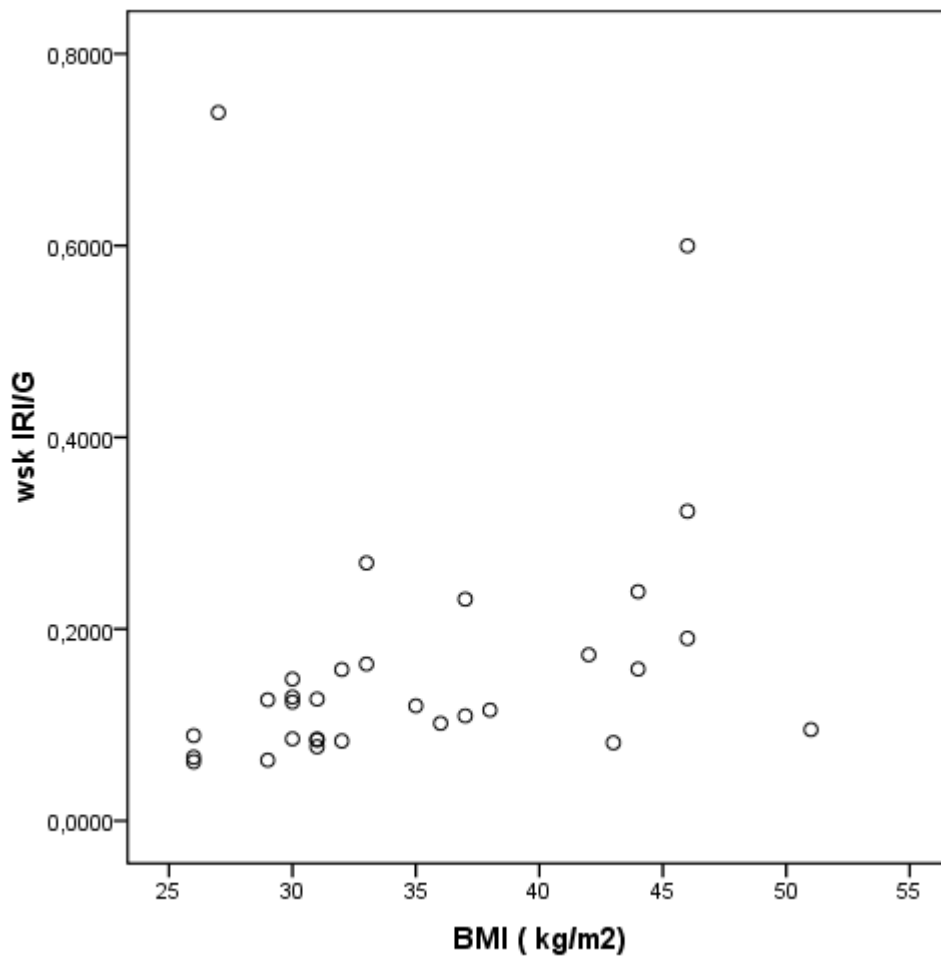


Wsk IRI/G- wskaźnik insulinooporności.

Wykres 34.

Dodatnia korelacja między wskaźnikiem insulinooporności IRI/G a BMI w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rSpearmana= 0,445, p= 0,006

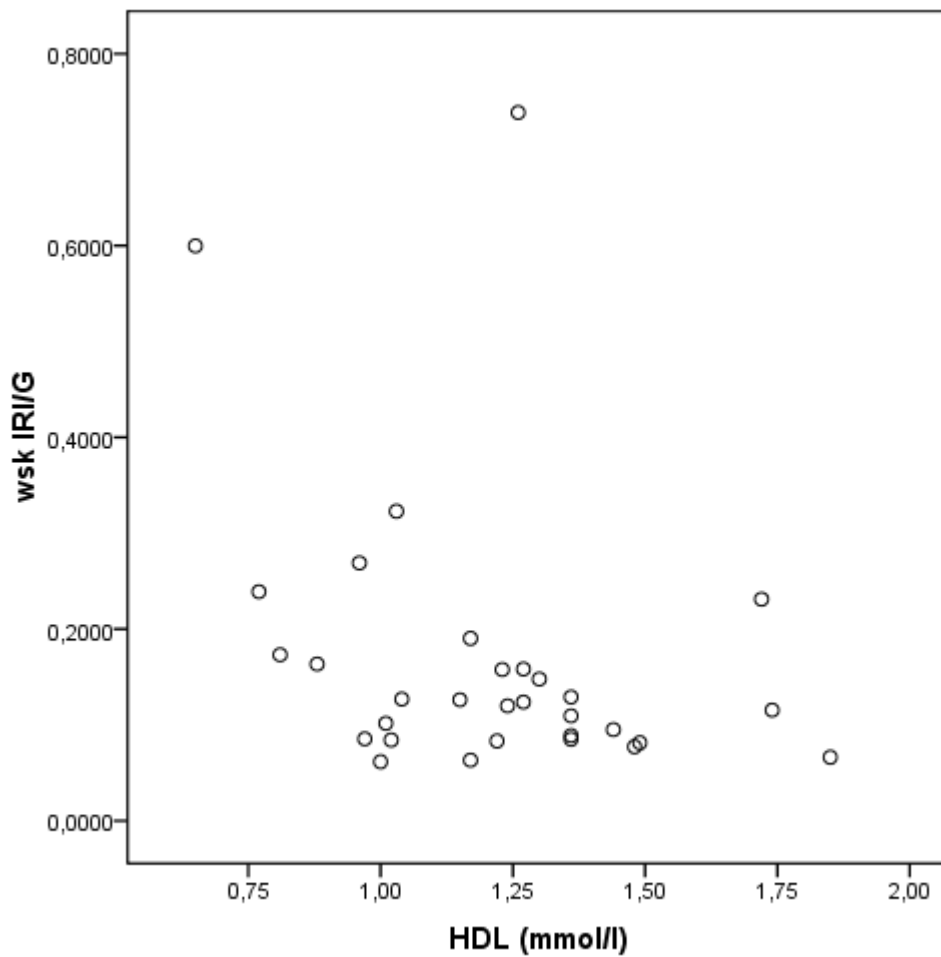


Wsk IRI/G- wskaźnik insulinooporności, BMI- wskaźnik masy ciała.

Wykres 35.

Ujemna korelacja między wskaźnikiem insulinooporności IRI/G a stężeniem cholesterolu frakcji HDL w grupie chorych z zespołem metabolicznym (n=31).

rSpearmana= - 0,362, p= 0,02



Wsk IRI/G- wskaźnik insulinooporności, HDL- cholesterol frakcji HDL.

7. Omówienie

7.1. Adipokiny u chorych z zespołem metabolicznym

Liczne badania molekularne dotyczące zespołu metabolicznego dostarczyły dowodów na kluczowy udział w jego patofizjologii tkanki tłuszczowej pełniącej funkcję narządu endokrynnego, produkującego substancje zwane adipokinami [58].

7.1.a. Leptyna

W aktualnym piśmiennictwie sugeruje się, że z charakterystyczną dla zespołu metabolicznego otyłością brzuszną wiąże się zjawisko leptynooporności - upośledzonej wrażliwości receptorów leptyny w tkankach leptynowrażliwych. Zjawisko to, choć jest przyczyną wtórnej hiperleptynemii w surowicy krwi chorych, prowadzi do stanu względnego niedoboru tej adipokiny [193]. W pracach prospektywnych pojawiają się sugestie o prognostycznej roli leptyny w stratyfikacji ryzyka przyszłego rozwoju zespołu metabolicznego u osób aktualnie nie spełniających jego kryteriów [194].

Analiza uzyskanych przeze mnie wyników wykazała istotnie wyższe stężenia leptyny w grupie chorych z zespołem metabolicznym w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, bez otyłości, oraz z grupą kontrolną. W omawianej grupie chorych stwierdziłam istotne statystycznie, dodatnie zależności między stężeniem leptyny a wielkością obwodu talii, wartością BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej, średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego oraz częstością pracy serca, a także stężeniem insuliny i wskaźnikami insulinooporności.

Odnotowane przeze mnie znamienne korelacje między stężeniem leptyny a obwodem talii, BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej, stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności sugerują istotny udział leptyny w patogenezie zaburzeń metabolicznych towarzyszących zespołowi metabolicznemu, co jest zgodne z licznymi doniesieniami z piśmiennictwa [195,196,197,198,199]. Na uwagę zasługuje fakt, iż w mojej pracy jedna z najsilniejszych korelacji omawianej adipokiny dotyczyła procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Wydaje się więc, że stężenia krążącej w surowicy leptyny mogą odzwierciedlać ilość tkanki tłuszczowej w organizmie. Considine i wsp. stwierdzili znacząco wyższe stężenia genu *ob* (*ob* mRNA) w adipocytach otyłych chorych w porównaniu z pacjentami z prawidłową masą ciała. W wspomnianej publikacji u otyłych badanych stężenia leptyny wzrastały bardziej niż stężenia jej *ob* mRNA w adipocytach, za co zdaniem autorów odpowiadała hipertrofia tychże komórek [119]. Praca ta wspierała inne doniesienia, dotyczące zarówno populacji ludzkich jak i gryzoni, wnioskujące o nadrzędnym wpływie zmian w

ekspresji genu *ob* leptyny w adipocytach otyłych chorych na stężenia tej adipokiny w krwi krążącej [200,201]. Brak hamującego wpływu leptyny na apetyt oraz brak zwiększonego wydatku energetycznego, wyrażających się zwiększaniem masy ciała u otyłych badanych, przemawiała za istnieniem leptynooporności tkanek docelowych w tej grupie badanych [119]. Już w badaniach eksperymentalnych wystymulowana dietą otyłość u myszy skutkowałą potrzebą podania znacznie większych dawek egzogennej leptyny celem redukcji masy ciała w porównaniu z szczupłymi gryzoniami [202]. Stwierdzone przeze mnie znamienne wyższe stężenie leptyny w grupie chorych z zespołem metabolicznym oraz uzyskane korelacje tej adipokiny z wartością obwodu talii, BMI i procentową zawartością tkanki tłuszczowej mogą sugerować, że jedną z przyczyn otyłości stanowiącej kluczowy element zespołu metabolicznego może być defekt leptynozależnych mechanizmów regulujących podaż i wydatkowanie energii.

Uzyskana przeze mnie dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a insuliną i insulinoopornością może świadczyć o wzajemnym oddziaływaniu na siebie tych substancji oraz modulowaniu działania, a także o współuczestniczeniu w rozwoju elementów zespołu metabolicznego. Dane na temat stymulującej roli leptyny w sekrecji insuliny są kontrowersyjne. Część autorów donosi o pobudzaniu przez tę adipokinę aktywności komórek β wysp trzustkowych produkujących insulinę [203, 204]. Inni, przeciwnie, wnioskuje o wpływie hamującym [205] lub braku jakichkolwiek zależności w tej kwestii [206]. W badaniach własnych Mizuno i wsp. zaobserwowali, że wpływ leptyny na sekrecję insuliny zależy od pobudzającego działania tego hormonu na układ współczulny [207]. Inną możliwością wpływu leptyny na stężenie insuliny jest jej bezpośrednie oddziaływanie na komórki β wysp trzustkowych poprzez własny receptor [208] lub pośrednie, poprzez supresję wytwarzania neuropeptydu Y w podwzgórzu [160].

Zdaniem Ungera i wsp. to oporność na działanie leptyny jest jedną z przyczyn rozwoju insulinooporności, otyłości i jej następstw metabolicznych. Leptynooporność ma indukować hiperinsulinemię oraz upośledzać aktywację AMP-kinazy w tkance mięśniowej [209]. Nieprawidłowa aktywacja AMP-kinazy, kluczowego enzymu przemian energetycznych, jest następstwem nadprodukcji ATP w warunkach zwiększonej dostępności glukozy (przekarmienie) oraz jej nasilonego metabolizmu. Powoduje to zwiększoną produkcję malonylo-CoA, zmniejszoną oksydację kwasów tłuszczowych, a w efekcie zwiększone stężenie diacyloglicerolu oraz hipertriglicydemię [210]. Udział leptyny w indukowaniu hiperinsulinemii i oporności insulinowej może odbywać się również poprzez wpływ na szlak biosyntezy heksozoamin. Badania Wanga i wsp. [211] wykazały, że przyczyną wzrostu

wytwarzania leptyny w tkance tłuszczowej oraz mięśniowej może być zwiększony metabolizm glukozy na tej właśnie drodze. Potwierdzili to swoimi badaniami Mc Clain i wsp. [212], którzy odnotowali zwiększenie sekrecji leptyny u transgenicznych myszy, u których wcześniej doprowadzono do nadmiernej ekspresji enzymu GFAT (izomerazy glukozoamino-6-fosforanowej), biorącego udział w syntezie glukozoamino-6 fosforanu. Emilsson i wsp. [213] udokumentowali heksozoaminozależną stymulację sekrecji leptyny i jej receptora OB-Rb w sklonowanych komórkach β trzustki. Potwierdzili oni, że leptyna może brać udział w rozwoju oporności insulinowej, zmienia ona bowiem wrażliwość komórek wątrobowych, mięśniowych i adipocytów na insulinę.

O istnieniu związku między leptyną a aktywnością układu współczulnego świadczą doniesienia, w których udokumentowano istotnie wyższą częstość pracy serca wśród osób z wyższymi wartościami stężenia leptyny w osoczu, a także wykazano dodatnią korelację stężenia leptyny z wartościami ciśnienia tętniczego [163,197,214]. Masuo i wsp. stwierdzili u pacjentów z podwyższoną aktywnością układu współczulnego (mierzoną za pomocą stężenia noradrenaliny w osoczu) wyższe stężenia leptyny i wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami o prawidłowej aktywności tego układu [161]. W mojej pracy posłużyłam się pomiarem średniej częstości pracy serca, która jest uznanym pośrednim klinicznym wyznacznikiem aktywności tego układu współczulnego [215]. Stwierdziłam silną korelację między tym czynnikiem a stężeniem leptyny. Istotna statystycznie okazała się również zależność pomiędzy badaną adipokiną a średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego. Sądzę na tej podstawie, że istotnie wyższe stężenia leptyny u chorych z zespołem metabolicznym mogą prowadzić do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego w następstwie zwiększenia aktywności układu współczulnego, a tym samym nawiązują do wyników uzyskanych przez innych autorów [161,163,195]. Wyniki te pozwalają sądzić o złożoności patogenezy nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

7.1.b. Adiponektyna

Związek między adiponektyną a występowaniem zespołu metabolicznego jest przedmiotem intensywnych badań od kilkunastu lat. Na podstawie licznych doniesień naukowych uważa się, że niskie stężenia omawianej adipokiny odgrywają istotną rolę w rozwoju dyslipidemii, otyłości, insulinooporności, cukrzycy typu 2, a także nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca [94,101,102,216,217]. Wykazano związek między stężeniem adiponektyny a liczbą elementów zespołu metabolicznego [218] oraz postulowano uznanie wspomnianej adipokiny za niezależny czynnik ryzyka i możliwy

biomarker tego zespołu [219]. Większość badaczy obserwowała ujemną zależność między stężeniami adiponektyny a wykładnikami otyłości takimi jak: procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, wskaźnik BMI, wskaźnik WHR, obwód talii [216,220]. Dowiedziono, że znaczna redukcja masy ciała wiąże się z istotną poprawą nie tylko insulinooporności, ale także z znaczącym wzrostem stężenia krążącej adiponektyny [102]. Hotta i wsp. wykazali, że 10% spadek BMI, uzyskany w wyniku 2-miesięcznej diety niskokalorycznej, wiązał się ze zwiększeniem stężenia adiponektyny o 40-60% [221]. Korzystny wpływ na stężenia adiponektyny obserwowano również w następstwie chirurgicznego leczenia otyłości. Yang i wsp. wykazali, iż obniżeniu masy ciała o 21% towarzyszyło zwiększenie stężenia adiponektyny o 46% [102].

Dodatniej korelacji dowiodły analizy stężeń adiponektyny z poziomami glikemii oraz insulinoopornością [106,167]. Wykazano pozytywną zależność między stężeniem adiponektyny a wrażliwością na insulinę oraz aktywnością receptora insulinowego w mięśniach [106]. Ustalono, że niskie stężenia adiponektyny korelują istotnie silniej z hiperinsulinemią i stopniem insulinooporności niż z wykładnikami otyłości, takimi jak obwód talii, BMI czy procentowa zawartość tkanki tłuszczowej [216,222]. Potwierdzeniem tych wyników jest praca autorstwa Kowalskiej i wsp., w której wykazano obniżoną insulinooporność oraz podwyższone stężenia insuliny w populacji osób z prawidłową masą ciała i obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 2 [223]. Aktualnie uważa się, że wysokie stężenia adiponektyny mogą pełnić funkcję ochronną przed rozwojem cukrzycy typu 2 [224].

Pomimo licznych badań wykazujących związek adiponektyny z insulinoopornością, molekularne mechanizmy działania tej adipokiny pozostają nadal niejasne. Zgodnie z aktualnym piśmiennictwem uważa się, że adiponektyna wywiera istotny wpływ na gospodarkę węglowodanową między innymi poprzez bezpośrednie wzmożenie transportu glukozy oraz jej utylizacji w mięśniach szkieletowych. Za rolę adiponektyny w metabolizmie węglowodanów przemawiać może również jej zdolność do hamowania glukoneogenezy wątrobowej [97,99,225]. Osłabienie wspomnianych mechanizmów, wynikające z niskich stężeń adiponektyny, skutkuje utrzymywaniem się przewlekłej hiperglikemii. Stymulując wychwyty wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) przez komórki mięśni szkieletowych oraz zwiększając ich oksydację w mitochondriach, adiponektyna redukuje ilość triacylogliceroli oraz przyczynia się do poprawy wrażliwości na insulinę tych komórek. Wspomniany proces odbywa się najprawdopodobniej poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), enzymu odgrywającego ważną rolę w uwrażliwiającym na insulinę działaniu

biguanidów, tiazolidinedionów oraz wysiłku fizycznego [226], a także poprzez stymulację receptorów alpha aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR- α) [88]. Osłabienie wspomnianych mechanizmów obserwowane w niedoborach adiponektyny skutkować ma rozwojem insulinooporności. Wykazano również, że niskie stężenia omawianej adipokiny wiążą się osłabieniem hamującego wpływu tego białka na TNF α . Z kolei wysokie stężenia TNF α hamują wydzielanie adiponektyny z adipocytów najprawdopodobniej poprzez zmniejszenie ekspresji jej genu [227]. Niskie stężenia adiponektyny z wysokimi stężeniami TNF α stanowią szczególnie niekorzystny profil nasilający insulinooporność. Przykładem prac, które budzą wątpliwości co do postulowanych wyżej molekularnych mechanizmów są badania Nassis i wsp. oraz Abbasi i wsp. Uzyskano w nich bowiem wyniki odmienne do przedstawionych wcześniej, wskazujące na brak wpływu redukcji masy ciała na stężenia krążącej adiponektyny mimo uzyskanej poprawy insulinowrażliwości [228,229]. Istnieją również publikacje negujące istnienie ujemnej korelacji między omawianą adipokiną a insulinoopornością [230,231]. Próbą wyjaśnienia tak odmiennych wyników są badania, w których udowodniono *in vitro* hamujący wpływ adiponektyny na glukoneogenezę w komórkach pierwotnego raka wątroby linii H4IIE w sposób niezależny od insuliny. Autorzy wspomnianej publikacji wnioskuje, że wykazany brak związku między stężeniami adiponektyny i insuliny w warunkach laboratoryjnych może świadczyć o braku zależności między tą adipokiną a insulinoopornością [232].

Analizując w mojej pracy chorych z zespołem metabolicznym stwierdziłam istotną ujemną zależność statystyczną między stężeniem adiponektyny a stężeniem insuliny i wartościami wskaźników insulinooporności. Korelacje omawianej adipokiny z wykładnikami otyłości nie uzyskały istotności statystycznej w tej grupie chorych, mimo iż analiza stężeń adiponektyny z wartością obwodu talii, BMI i zawartością tkanki tłuszczowej dotycząca wszystkich badanych (n=68) okazała się istotna i zgodna z przytoczonymi wyżej doniesieniami naukowymi. Uzyskane przez mnie wyniki mogą świadczyć o wspomnianym wcześniej, silniejszym związku badanej adipokiny z insulinemią i ewentualnym rozwojem insulinooporności niż z wykładnikami otyłości.

Wiele doniesień naukowych potwierdziło istnienie zależności między adiponektyną a lipidami osocza. U chorych z zespołem metabolicznym wykazano dodatnią zależność między wspomnianą adipokiną a stężeniami cholesterolu frakcji HDL oraz ujemną korelację z stężeniami cholesterolu frakcji LDL i triglicerydami [221,233,234]. W związku z znaną ochronną rolą cholesterolu HDL oraz patogenną funkcją cholesterolu frakcji LDL w tworzeniu się blaszki miażdżycowej postulowano uznanie niskich stężeń adiponektyny za

czynnik ryzyka chorób układu krążenia oraz sugerowano rozważenie leczenia chorych z zdiagnozowaną hipoadiponektynemią rekombinowanymi postaciami tego białka [235]. W mojej pracy stwierdziłam, że u chorych z zespołem metabolicznym niskie stężenia adiponektyny korelują ujemnie z stężeniem triglicerydów oraz dodatkowo z stężeniem cholesterolu HDL. Podobnych zależności nie wykazałam w odniesieniu do stężeń cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL. Wyniki te są zgodne z doniesieniami m.in. Oweckiego i wsp. [236], a także nawiązują do wcześniej przytoczonych publikacji, co świadczyć może o znaczącej roli omawianej adipokiny w zaburzeniach gospodarki lipidowej chorych tej grupy chorych.

Stwierdzono, że w populacji osób otyłych rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego jest trzykrotnie wyższe, a zachorowalność - pięciokrotnie wyższa niż u osób z prawidłową masą ciała [237]. W patogenezie rozwoju nadciśnienia związanego z otyłością rozpatrywanych jest szereg mechanizmów. Wśród najczęstszych wymienia się: nadmierną aktywację układu współczulnego, wzmożoną aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, dysfunkcję śródbłonna naczyń i związane z nią nasilenie zmian miażdżycowych oraz nieprawidłową czynność nerek [238]. Iwashima i wsp. zanotowali znamienne, odwrotną zależność między stężeniami osocзовymi omawianej adipokiny a wartościami ciśnienia tętniczego oraz dowiedli, że hipoadiponektynemia była niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u 758 badanych mężczyzn [217]. Miczke i wsp. poddali analizie osoczone stężenie adiponektyny w 4 grupach chorych: z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (grupa 1), z otyłością (grupa 2), z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (grupa 3) oraz z otyłością, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 (grupa 4). Stwierdzili, że grupa 3 tj. chorzy z otyłością i nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się najniższym stężeniem adiponektyny, oraz że stężenia omawianej adipokiny znamienne korelują z stopniem insulinooporności, BMI oraz wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego [233]. Znaczenie niedoboru adiponektyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego potwierdzono na modelu zwierzęcym. U otyłych myszy z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, którym za pośrednictwem adenowirusa dostarczano adiponektynę, zanotowano istotne obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. Autorzy tego badania stwierdzili, że hipoadiponektynemia przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością, a jednym z mechanizmów do niego prowadzących jest insulinooporność. Zasugerowali również, że leczenie rekombinowanymi postaciami adiponektyny może być skuteczną terapią dla chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu zespołu metabolicznego [239]. Hong i wsp. poddali analizie zależność między adiponektyną, nadciśnieniem tętniczym i wydolnością serca.

Stwierdzili, że chorych z nadciśnieniem tętniczym cechują znacząco niższe osoczowe stężenia omawianej adipokiny oraz, że istotnie korelują z progresją przerostu lewej komory oraz dysfunkcją rozkurczową serca [172]. W kolejnych publikacjach dowiedziono istnienia zależności między poziomem adiponektyny a liczbą i ciężkością powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, takich jak retinopatia nadciśnieniowa [240] czy przewlekła choroba nerek [241].

Analizując przyczyny negatywnych zależności między wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniami adiponektyny u osób otyłych stwierdzono, że jedną z nich jest dysfunkcja śródbłonna. Ouchi i wsp. dowiedli, że hipoadiponektynemia jest ściśle związana z upośledzoną odpowiedzią rozkurczową naczyń, wtórną do nieprawidłowej czynności śródbłonna [242], która to stanowi cechę charakterystyczną wczesnych stadiów rozwoju miażdżycy, będącej ważnym elementem patogenezy nadciśnienia tętniczego. Jeśli stężenia adiponektyny są prawidłowe, to białko to gromadzi się w miejscu uszkodzenia śródbłonna i wiąże się z kolagenem typu I, III i V, które stanowią budulec ściany naczyniowej. Wiązanie się adiponektyny z odsłoniętymi włóknami kolagenu może skutkować zahamowaniem aktywacji układu krzepnięcia i wtórnie całej kaskady procesu miażdżycowego [243]. Ponadto, omawiane białko hamuje sekrecję TNF α makrofagów oraz syntezę molekuł adhezyjnych w komórkach endotelium, przez co zmniejsza również adhezję monocytów [94]. Adiponektyna hamuje także przekształcanie makrofagów w komórki piankowe oraz zmniejsza ich aktywność fagocytarną oraz proliferację prekursorów mielomonocytów [91]. Omawiana adipokina przeciwdziała również proliferacji i migracji miocytów ściany naczyniowej, zwiększa produkcję tlenu azotu w komórkach śródbłonna oraz pobudza angiogenezę. Dodatkowo, w komórkach śródbłonna, adiponektyna hamuje aktywację czynnika jądrowego NF-kB na drodze zależnej od cAMP, który odgrywa istotną rolę w regulacji reakcji zapalnych [244,245]. Przypuszcza się, że niedobór adiponektyny u osób otyłych wiąże się z brakiem wspomnianych, przeciwmiażdżycowych funkcji tego białka, co skutkuje przyspieszonym rozwojem procesu miażdżycowego i jego powikłań, w tym nadciśnienia tętniczego.

Badając związek niskich stężeń adiponektyny z rozwojem nadciśnienia tętniczego stwierdzono, że zwiększona aktywność układu współczulnego, często towarzysząca tej chorobie, może hamować ekspresję genu adiponektyny poprzez stymulację β -adrenergiczną [246]. Zauważono również, że hipoadiponektynemia może wiązać się z nadmierną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron w tkance tłuszczowej, skutkując wzrostem wartości ciśnienia tętniczego [247, 248]. Ponadto uważa się, że niskie stężenia adiponektyny sprzyjają

rozwojowi insulinooporności, której przypisuje się, podobnie jak miażdżycy, kluczowe znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością [249].

W mojej pracy stwierdziłam, że otyłych hipertoniców cechowały znamienne niższe stężenia adiponektyny w porównaniu do szczupłych osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i grupą kontrolną oraz, że korelowały one ujemnie z średnimi wartościami ciśnienia skurczowego. Rezultaty te pozostają w zgodzie z wcześniej przytoczonymi pracami i potwierdzają istnienie związku hipoadiponektynemii z rozwojem nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. Ponadto, spostrzegana w moich badaniach zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny i poziomami HDL-cholesterolu oraz triglicerydów wskazuje na niekorzystny wpływ niedoboru tej cytokiny na gospodarkę lipidową, a tym samym na rozwój miażdżycy, która stanowi jeden z istotniejszych elementów patogenezy nadciśnienia tętniczego.

Analizując wpływ wieku i płci na stężenie adiponektyny u wszystkich badanych nie wykryłam istotnych zależności między tymi parametrami, poza tym, że w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy znacząco niższe stężenia omawianej adipokiny występowały u mężczyzn w porównaniu z kobietami. Biorąc pod uwagę, że płć męska wyróżniała się istotnie większym obwodem talii i wartością BMI oraz, że parametry te znacząco korelowały z poziomami adiponektyny, spostrzeżenie to może świadczyć o większej predyspozycji do rozwoju zaburzeń metabolicznych, wtórnych do nadmiaru masy ciała, w obrębie tej populacji.

7.1.c. Wisfatyna

Nowo odkryta adipokina, wisfatyna, mająca jednocześnie właściwości cytokiny, hormonu oraz enzymu wywierającego wpływ na metabolizm komórek, cieszy się szczególnym zainteresowaniem badaczy. W związku z tym, że jej głównym miejscem produkcji okazała się trzewna tkanka tłuszczowa, analizie poddaje się przede wszystkim związek tej adipokiny z rozwojem otyłości i jej powikłań. Dlatego też w dostępnym aktualnie piśmiennictwie poświęconym temu białku jedną z licznie badanych populacji stanowią chorzy z zespołem metabolicznym.

Pierwsze doniesienia dotyczące wyższych stężeń wisfatyny związanych z nadmierną masą ciała pochodziły z badań eksperymentalnych. Fukuhara, oceniając zależność między stężeniem wisfatyny w osoczu krwi a wykładnikami otyłości dowiódł, iż silnie koreluje ono z ilością trzewnej tkanki tłuszczowej ocenianej przy użyciu tomografii komputerowej. U myszy

stanowiących eksperymentalny model otyłości, insulinooporności i cukrzycy typ 2, stężenia osoczowe wisfatyny oraz ekspresja jej mRNA w trzewnej tkance tłuszczowej wzrastały wraz z przyrostem masy ciała. Podobne zależności obserwowano podczas karmienia myszy dietą wysokotłuszczową. W przeciwieństwie do stężeń insuliny w surowicy krwi, nie obserwowano zmian w osoczowych stężeniach wisfatyny po posiłku [64]. U ludzi, zależność między redukcją masy ciała a stężeniem osoczym wisfatyny stwierdził Haider z wsp. oceniając wpływ utraty masy ciała następujący po przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego zmniejszenia żołądka. U otyłych chorych, poddanych wspomnianej operacji, odnotowano istotną redukcję wcześniej podwyższonych stężeń osoczowych wisfatyny [250]. Dowiedzionej przez Fukuharę i wsp. korelacji stężenia osoczowego wisfatyny z zawartością tkanki tłuszczowej nie potwierdziły badania Kloting i wsp. W cytowanej pracy dodatkowo nie udało się wykazać istotnej różnicy między ekspresją genu wisfatyny w adipocytach populacji otyłych oraz szczupłych szczurów. Ponadto nie wykazano obecności polimorfizmu samego genu wisfatyny w tych populacjach [251]. Nieco odmienne wyniki uzyskali również Berndt i wsp. oceniający osoczowe stężenie wisfatyny oraz ekspresję jej mRNA w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej w populacji otyłych i szczupłych chorych. We wspomnianej pracy stężenia osoczowe badanej adipocytokiny korelowały pozytywnie z ekspresją jej mRNA w trzewnej tkance tłuszczowej oraz z BMI, natomiast nie z ekspresją jej mRNA w podskórnej tkance tłuszczowej lub wskaźnikiem WHR. W subpopulacji 73 osób, których masę tłuszczową oceniono przy użyciu tomografii komputerowej, nie znaleziono zależności między stężeniem osoczym wisfatyny a masą tkanki tłuszczowej. Nie znaleziono również znaczącej korelacji między stężeniem osoczym badanego białka a parametrami insulinooporności [76]. W populacji chorych otyłych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 Chen i wsp. obserwowali znacząco wyższe stężenia wisfatyny w porównaniu z osobami zdrowymi. Stwierdzili istotną dodatnią korelację między stężeniem tej adipocytokiny a wartością WHR. Nie zaobserwowali natomiast podobnych zależności dla BMI oraz innych parametrów metabolicznych i antropometrycznych. Zdaniem autorów, wyższe stężenie wisfatyny w osoczu chorych z cukrzycą typu 2 może wynikać z defektów mechanizmów sygnałowych tej adipocytokiny w tkankach docelowych, zaburzeń jej syntezy lub nieprawidłowej odpowiedzi na istniejącą hiperglikemię, insulinooporność i hiperinsulinemię, obserwowanych w przebiegu cukrzycy typu 2 [77]. Bottcher wraz z wsp., badając genetyczną zmienność genu wisfatyny u ludzi, wykluczył jej istotny wpływ na ekspresję tej adipocytokiny w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej oraz zasugerował, iż nie odgrywa ona znaczącej roli w rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2 [79].

W moim badaniu stwierdziłam istotne statystycznie różnice w stężeniach osoczowych wisfatyny między grupą chorych z zespołem metabolicznym a pacjentami z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i grupą kontrolną. Różnice te dotyczyły zarówno stężeń na czczo jak i „poposiłkowych”, choć silniejsze były po 120 minutach od doustnego obciążenia 75g glukozy. Osoczowe stężenia wisfatyny wykazywały pozytywną korelację z wielkością obwodu talii badanych. Podobnych zależności nie stwierdziłam w stosunku do pozostałych wykładników otyłości. W mojej pracy poddałam analizie również zależność pomiędzy stężeniem osoczowym wisfatyny a wskaźnikami insulinooporności oraz wpływ hiperglikemii indukowanej doustnym testem tolerancji glukozy (OGTT) na poziom badanej adipocytokiny. Podobnie jak w pracy Lopez-Bermejo i wsp. [78] nie stwierdziłam zależności między stężeniem wisfatyny a insulinoopornością. W przeciwieństwie do doniesień Haidera i wsp. [69] nie uzyskałam istotnych korelacji między stężeniem badanego białka a wielkością glikemii, mimo istotnego wzrostu stężenia zarówno glukozy jak i insuliny w surowicy krwi w trakcie testu. W cytowanej publikacji postulowano, iż wydzielanie wisfatyny zależy nie tylko od wielkości podaży, ale także od czasu ekspozycji na glukozę. Zaobserwowano, że wzrost stężenia wisfatyny był tym istotniejszy, im wyższe było stężenie glukozy i im dłużej trwała hiperglikemia. Wspomnianą zależność pomiędzy glikemią i stężeniem wisfatyny potwierdzono jednakże w obrębie populacji z rozpoznaną już cukrzycą typu 2. Odmienne wyniki uzyskali Marcinkowska i wsp., którzy zaobserwowali istotne różnice między znacznym wzrostem stężenia insuliny a brakiem zmian stężenia wisfatyny w czasie testu doustnego obciążenia glukozą [81]. Doniesienie to, podobnie jak niniejsza praca, nie potwierdzają wcześniejszych sugestii dotyczących wpływu wisfatyny na bezpośrednie tj. poposiłkowe stężenia glukozy u ludzi. Biorąc pod uwagę uzyskaną w mojej pracy pozytywną korelację stężenia osoczowego wisfatyny z wielkością obwodu talii możliwy wydaje się jej związek z brzuszną tkanką tłuszczową, a także udział tej adipocytokiny w gromadzeniu tłuszczu jako materiału zapasowego. Wobec obserwowanej w adipocytach, zwiększonej ekspresji receptora insulinowego, transportera GLUT-4 oraz nasilonej syntezy triglicerydów, prawdopodobną wydaje się autokrynną funkcja wisfatyny w metabolizmie komórki trzewnej tkanki tłuszczowej [252,253]. Dowiedziona w mojej pracy doktorskiej zależność pomiędzy stężeniem wisfatyny a wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym, stanowi podstawę do przypuszczenia, iż możliwy jest związek między zaburzeniami w uwalnianiu wisfatyny a rozwojem nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością trzewną. Jednakże nie wydaje się, by insulinooporność stanowiła ogniwo łączące te patologie. W związku z stwierdzonym przeze mnie istotnym wzrostem

stężenia wisfatyny wraz z wiekiem u wszystkich badanych, celowym wydaje się branie pod uwagę tego parametru w badaniach poświęconych tej adipokinie. W oparciu o uzyskane przeze mnie wyniki nie wydaje się, by znaczącą rolę w kontekście omawianych zależności odgrywała płeć badanych.

7.2. Adipokiny u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym

7.2.a. Leptyna

W piśmiennictwie istnieją rozbieżności dotyczące zależności między stężeniem tej adipokiny w krwi a wartościami ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych. W niektórych doniesieniach naukowych wykazano znamienne wyższe stężenie leptyny w krwi chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne w porównaniu do osób zdrowych [160,161,254,255]. Natomiast w innych publikacjach nie potwierdzono istnienia takiej zależności [214,256,257]. Wspomniana rozbieżność wyników może być efektem niejednorodności badanych grup, różnego czasu trwania nadciśnienia tętniczego, chorób towarzyszących lub też stosowania leczenia hipotensyjnego. Analizując relacje zachodzące pomiędzy hiperleptynemią a ciśnieniem tętniczym stwierdzano występowanie istotnych, dodatnich zależności między stężeniem leptyny w surowicy krwi a wartościami średniego [164,218,258,260], skurczowego [214,256,258] oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego [256]. W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, podobnie jak u chorych z zespołem metabolicznym, zaobserwowano zależność stężenia leptyny od płci. U kobiet stwierdza się bowiem istotnie wyższe stężenia omawianej adipokiny w porównaniu do mężczyzn [254,255,259,260,261], co najprawdopodobniej wynika z różnic w dystrybucji tkanki tłuszczowej oraz w stężeniu hormonów płciowych między tymi populacjami.

Rola leptyny w patogenezie nadciśnienia tętniczego samoistnego nie została jeszcze w pełni poznana. Doświadczenia przeprowadzone na szczurach i królikach z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazały, że dożylna infuzja egzogennej leptyny oraz bezpośrednie jej podanie do komór ośrodkowego układu nerwowego prowadzą do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi [154,159,262,263], jednak wykazane działanie hipertensynogenne pojawia się z opóźnieniem. Dożylna infuzja egzogennej leptyny do stężenia obserwowanego u osób otyłych skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego po dwóch dniach. Zaprzeszczenie wlewu tej adipokiny prowadzi do powrotu wartości ciśnienia tętniczego do poziomów wyjściowych [154]. Podanie leptyny bezpośrednio do układu komorowego prowadzi do znacznie szybszego wzrostu ciśnienia tętniczego, tj. po 30 minutach [159,262]. Dożylnie podanie leptyny otyłym,

hipotonicznym myszom z genetycznie uwarunkowanym niedoborem tej adipocytokiny (ob/ob) powoduje wzrost ciśnienia tętniczego [264].

Uważa się, że leptyna wywiera działanie hipotensyjne poprzez wpływ na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, wolemię oraz poprzez przebudowę ścian naczyń. Liczne doniesienia naukowe potwierdziły dodatnią zależność między stężeniem omawianej adipokiny a aktywnością współczulnego układu nerwowego [265,266,267]. Zauważono, że zarówno dożylny wlew leptyny, jak i jej bezpośrednie podanie do komór ośrodkowego układu nerwowego powoduje zwiększenie aktywności włókien współczulnych zaopatrujących brunatną tkankę tłuszczową oraz nasila aktywność nerkowych, nadnerczowych i lędźwiowych włókien tego układu [265,158,263]. Wspomnianej zależności nie zaobserwowano u otyłych szczurów z genetycznie uwarunkowaną mutacją receptora dla leptyny oraz u szczurów z wcześniej uszkodzonym jądrem łukowatym podwzgórza [265,267]. Jednoczesna blokada receptorów α - i β - adrenergicznych, przeprowadzona podczas dożylnego podania leptyny, skutkuje brakiem wzrostu ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca [268]. W populacji normotensyjnych królików Matsumura i wsp. zauważyli, że bezpośrednie podanie leptyny do układu komorowego wiąże się z znamienym wzrostem stężenia amin katecholowych w osoczu [266]. Zakłada się, że stymulujące działanie leptyny na układ współczulny wiąże się z wpływem tej adipokiny na receptory znajdujące się w neuronach jądra łukowatego podwzgórza, które jest miejscem produkcji neuropeptydu Y (NPY) oraz proopiomelanokortyny [267,269,270]. Leptyna zmniejsza wydzielanie NPY gromadzonego w zakończeniach nerwowych układu współczulnego i wykazującego właściwości presyjne lub hipotensyjne zależnie od miejsca działania [271,272]. Rola układu melanokortykowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z hiperleptynemią jest bardziej złożona. Wspomniana wcześniej proopimelanokortyna jest prekursorem hormonu stymulującego melanocyty - melanotropiny (α -MSH), który wywiera efekt anoreksygeny działając agonistycznie do receptorów melanokortyny -4 i -3 (MC-4R i MC-3R). Wykazano, że leptyna pobudza wydzielanie α -MSH. Ponadto, w badaniach eksperymentalnych wykazano, że przewlekła podaż dokomorowa leptyny i agonisty receptorów MC-3R/MC-4R powoduje wzrost aktywności współczulnej we włóknach unerwiających nerki, brunatną tkankę tłuszczową, nadnercza oraz mięśnie szkieletowe, co skutkuje redukcją masy ciała, wzrostem ciśnienia tętniczego oraz przyspieszeniem częstości pracy serca [273,274,275,154]. Natomiast blokada wspomnianych receptorów znosi wpływ leptyny na wartości ciśnienia tętniczego, częstość pracy serca i łaknienie, nie wpływa natomiast na pobudzające działanie tej adipokiny na włókna współczulne prowadzące do brunatnej tkanki tłuszczowej [273,265]. Układ

melanokortynowy stanowi zatem istotne ogniwo łączące hiperleptynemię ze zwiększoną aktywnością układu sympatycznego, niezależnie od istniejącej otyłości czy hiperinsulinemii [274,276,277].

Przypuszcza się, że następstwem przewlekłej stymulacji układu współczulnego, obserwowanej w hiperleptynemii, jest przebudowa ścian naczyń krwionośnych, która stanowi jeden z istotniejszych procesów uczestniczących w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań. Ponadto, badania na modelach zwierzęcych dowiodły bezpośredniego wpływu leptyny na proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń oraz stymulacji ich nowotworzenia [165,278], a także potwierdziły udział tej adipocytokiny w modulacji funkcji śródbłonna. Quehenberger i wsp. wykazali, że leptyna pobudza syntezę endoteliny 1 przez komórki śródbłonna, podczas gdy wnioskiem z badań Vecchione i wsp. było stwierdzenie stymulującego wpływu tego hormonu na śródbłonkową syntezę tlenku azotu z następczym wzrostem uwalniania tlenku azotu [279,280]. Obecnie uważa się, że wspomniane lokalne działania leptyny modulujące napięcie mięśniówki naczyń odpowiadają za opóźnienie efektu hipertensynogenego działania leptyny związanego z przewlekłą naczyniokurczącą stymulacją współczulnego układu nerwowego.

Rozważając wpływ leptyny na rozwój nadciśnienia tętniczego bierze się również pod uwagę oddziaływanie tej adipokiny na nerki. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że leptyna wykazuje właściwości diuretyczne i natriuretyczne, które wynikają z bezpośredniej stymulacji transportu sodu i wody w cewkach zbiorczych nefronu bez wpływu na wydalanie potasu czy przepływ krwi przez nerki [154,155,281]. Działanie to jest modyfikowane przez jednoczesne pobudzenie przez ten hormon nerkowych włókien współczulnych [265]. Villarreal i wsp. wykazali, że przecięcie nerkowych włókien współczulnego układu nerwowego nasila natriuretyczne działanie leptyny [282]. Wydaje się więc, że końcowy efekt działania tej adipokiny w nerkach jest wypadkową jej bezpośredniego działania natriuretycznego i diuretycznego oraz pośredniego- antynatriuretycznego i antydiuretycznego, wynikającego z stymulacji współczulnego układu nerwowego.

W badaniach przeprowadzonych u ludzi dowiedziono, że hipertensyjne działanie leptyny jest związane m.in. z wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz z pobudzeniem współczulnego układu nerwowego. U chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym wykazano istotne statystycznie zależności pomiędzy stężeniami krążącej leptyny a aktywnością reninową osocza oraz stężeniem aldosteronu [254,214]. W niektórych pracach udowodniono również związek między hiperleptynemią a powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego, takimi jak retinopatia nadciśnieniowa czy przerost lewej komory

serca [283,284], choć inne doniesienia nie potwierdziły wspomnianych zależności [285, 286]. Badania Söderberga i wsp. wykazały, że hiperleptynemii stanowi niezależny czynnik ryzyka udaru mózgu u mężczyzn, a także zawału mięśnia sercowego [287,288]. W wielu badaniach dotyczących chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym potwierdzono, udokumentowaną w badaniach eksperymentalnych, zależność między stężeniem leptyny a aktywnością układu współczulnego. Jednakże większość z nich dotyczyła osób z nadmierną masą ciała. Masuo i wsp. stwierdzili, że osoby z podwyższoną aktywnością współczulnego układu nerwowego, ocenianą poprzez pomiar stężenia noradrenaliny w osoczu, charakteryzowały się istotnie wyższymi stężeniami leptyny we krwi oraz znamienne wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami z prawidłową aktywnością współczulnego układu nerwowego [161]. Badając chorych z nadciśnieniem tętniczym, zarówno w przebiegu zespołu metabolicznego jak i z prawidłową masą ciała, Dutkiewicz-Raczkowska i wsp. wykazali w obu grupach badanych dodatnią korelację między stężeniem leptyny a stężeniem noradrenaliny w surowicy, stanowiącej miernik aktywności współczulnej oraz związek wspomnianych zależności z wartościami ciśnienia tętniczego [260]. Uważa się, że pośrednim, prostym do przeprowadzenia, klinicznym wyznacznikiem aktywności układu współczulnego jest częstość akcji serca. Narkiewicz i wsp. badając chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym dowiedli istotnej zależności pomiędzy średnią częstością akcji serca a stężeniem leptyny we krwi [163]. Związek ten pozostał niezależny od wieku, BMI, stężenia insuliny, palenia tytoniu i aktywności fizycznej. Podobne wnioski wysunęli Gural J i wsp., którzy wykazali wspomnianą wyżej korelację zarówno u szczupłych chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym jak i w grupie z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu zespołu metabolicznego [195].

Przedmiotem badań jest związek między stopniem insulinooporności a leptynemią u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i prawidłową masą ciała. Większość dowodów na związek wyżej wspomnianych czynników pochodzi z badań chorych na nadciśnienie tętnicze z nadmiarem masy ciała. Jednakże Agata J i wsp. badając szczupłych hipertoniców stwierdzili również w tej grupie znamienne wyższe stężenia leptyny oraz większą insulinooporność w porównaniu z zdrową grupą kontrolną. Korelacja ta była niezależna od wieku, płci i wartości BMI. Obie zmienne istotnie korelowały z średnimi wartościami ciśnienia tętniczego [160].

W mojej pracy badawczej stwierdziłam istotnie wyższe stężenia leptyny w surowicy krwi chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze, bez otyłości, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. Stężenie to było również znamienne niższe od stężenia tej adipokiny

oznaczonej u chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu zespołu metabolicznego. We wszystkich grupach badanych, w tym u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, populacja kobiet charakteryzowała się istotnie wyższym stężeniem leptyny w porównaniu z mężczyznami, co stanowi potwierdzenie wcześniej omówionych wyników innych badaczy [254,255,259,260]. Zaobserwowałam również, że chorzy z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 45 lat prezentowali znacząco niższe stężenia omawianej adipokiny w porównaniu z młodszymi osobami, mimo istniejącego przyrostu obwodu talii tej grupy wiekowej. W przeprowadzonej analizie statystycznej omawianej grupy chorych uzyskałam znamienne dodatnie korelacje między stężeniem leptyny w surowicy krwi a średnimi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego, średnimi wartościami częstości pracy serca, stężeniem glukozy i insuliny oraz wskaźnikiem insulinooporności. Powyższe wyniki pozostają w zgodzie z rezultatami uzyskanymi przez Narkiewicza i wsp.[163] oraz Gurala i wsp. [195], a także nawiązują do pracy Agaty J i wsp. [160]. Otrzymane przeze mnie rezultaty stanowią podstawę do przypuszczenia, że wyższe stężenia leptyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, bez otyłości, mogą wiązać się z zwiększoną aktywnością współczulną, modulowaniem działania insuliny oraz z zjawiskiem insulinooporności i na tej drodze sprzyjać rozwojowi nadciśnienia tętniczego w sposób niezależny od masy ciała.

7.2.b. Adiponektyna

W licznych badaniach klinicznych wykazano istotnie niższe stężenia adiponektyny we krwi pacjentów z otyłością, cukrzycą typu 2 oraz chorobą niedokrwienną serca. Rola tej adipokiny w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wciąż przedmiotem badań. Papadopoulos i wsp. zasugerowali, że hipoalbuminemia może pełnić funkcję predykcyjną w populacji młodych, zdrowych osób z prawidłową masą ciała, mających obciążony wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Wspomniana grupa badanych charakteryzowała się bowiem istotnie niższymi stężeniami adiponektyny oraz znacząco wyższymi średnimi wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego oraz częstości pracy serca w porównaniu z grupą kontrolną [289]. Ten sam badacz poddając analizie młodych, szczupłych chorych z rozpoznany stanem przednadciśnieniowym (według raportu JNC VII), stwierdził w tej populacji znamienne niższe stężenia omawianej adipokiny w porównaniu z grupą osób zdrowych [290]. Badając szczupłych hipertoniców, Adamczak i wsp. stwierdzili istotnie niższe stężenia adiponektyny w tej grupie chorych w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, niezależnie od płci. Wartości te korelowały znacząco z średnimi, skurczowymi oraz rozkurczowymi wartościami ciśnienia tętniczego [100]. Mallamaci i wsp.

wykazali natomiast, że wspomniana korelacja jest zależna od płci i istotna wyłącznie w grupie szczupłych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Stwierdzili ponadto istnienie ujemnej zależności między stężeniami adiponektyny a funkcją nerek wyrażoną stężeniem kreatyniny w surowicy krwi, wnioskując, że upośledzona czynność nerek u chorych z nadciśnieniem samoistnym może wiązać się przyczynowo z obniżonymi stężeniami omawianej adipokiny w tej grupie badanych [291]. Yamamoto i wsp. zaobserwowali, że kobiety z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i prawidłową masą ciała mają znacząco wyższe stężenia adiponektyny w porównaniu z mężczyznami tej grupy. Wspomnieni autorzy stwierdzili ponadto istotną odwrotną korelację między osoczymym stężeniem omawianej adipokiny a wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, BMI, stężeniem glukozy i insuliny, wskaźnikiem insulinooporności (HOMA), cholesterolem całkowitym i jego frakcją LDL oraz dodatnią korelację z frakcją HDL cholesterolu. Wspomniane zależności między adiponektyną a insulinoopornością oraz frakcją HDL cholesterolu istniały niezależnie od płci, BMI oraz wieku chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym [167]. Wnioskiem z badań Furuhashi i wsp. było stwierdzenie, że istotnie obniżone stężenie adiponektyny cechuje tylko chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z insulinoopornością. Nie wykazali takiego związku w grupach chorych z nadciśnieniem tętniczym bez towarzyszącej insulinooporności i zdrowej grupie kontrolnej [170]. Patel i wsp. stwierdzili, że rola adiponektyny w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego wymaga dalszych badań ze względu na rozbieżności w kolejnych publikacjach jej poświęconych [292], nie potwierdzających związku tej adipokiny z wartościami ciśnienia tętniczego w populacjach szczupłych hipertoniców. Wnioskiem z pracy było stwierdzenie, że hipoadiponektynemia może odzwierciedlać raczej zaawansowanie choroby, współistniejące zaburzenia metaboliczne oraz powikłania narządowe niż wiązać się z patomechanizmem jej powstania [171].

Analizując rolę hipoadiponektynemii w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego wymienia się aktualnie przede wszystkim nasilone działanie promiażdżycowe i pozapalne wynikające z niedoboru tej adipokiny [242,243,245,249]. Liczne badania kliniczne potwierdziły istotnie niższe stężenia adiponektyny u chorych z rozpoznany procesem miażdżycowym, korelujące ze stopniem zaawansowania tych zmian [293,294]. Za wczesny wskaźnik rozwoju miażdżycy przyjęto grubość warstwy wewnętrznej ściany tętnic, zaś za wskaźnik jej stopnia zaawansowania - grubość blaszki miażdżycowej. W badaniach eksperymentalnych u myszy pozbawionych genu adiponektyny stwierdzono stwardnienie ściany naczyniowej wtórnie do przerostu błony wewnętrznej i środkowej tętnic. Podanie

egzogennej adiponektyny zwalniało tworzenie neointymy [295]. Shioji i wsp. oceniając obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych za pomocą ultradźwięków potwierdzili dodatnią korelację pomiędzy zaawansowaniem miażdżycy a niskimi wartościami adiponektyny, która była zależna od wieku, płci oraz BMI [296]. Kolejne badania na zwierzętach wykazały ponadto, że adiponektyna jest magazynowana w przestrzeni podśródbłonkowej uszkodzonych ścian naczyniowych, czego nie zaobserwowano w zdrowych naczyniach. Przypuszcza się, że hipoadiponektynemia u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym może wiązać się z zwiększonym odkładaniem się tego białka w ścianach tętnic uszkodzonych przez wysokie wartości ciśnienia tętniczego [243].

Rozważając rolę niedoboru adiponektyny w rozwoju pierwotnej postaci nadciśnienia tętniczego bierze się również pod uwagę zwiększoną aktywność współczulnego układu nerwowego. Badania eksperymentalne Tanidy i wsp. dowiodły hamującego wpływu dożylnie lub dokomorowo suplementowanej adiponektyny na aktywność układu współczulnego w nerkach oraz na wartości ciśnienia tętniczego szczurów. Autorzy zasugerowali, że hipotensyjne działanie adiponektyny może, przynajmniej częściowo, wynikać z hamowania aktywności autonomicznego układu nerwowego [297]. Fasshauer i wsp. wykazali, że pobudzenie receptorów β -adrenergicznych hamuje ekspresję genu adiponektyny w 3T3-L1 adipocytach i skutkuje hipoadiponektynemią [246]. Zdaniem Nowaka i wsp. 6-miesięczne podawanie chorym z samoistnym nadciśnieniem tętniczym rilmenidyny - leku obniżającego aktywność układu współczulnego poprzez blokadę receptorów imidazolowych, wiązało się z istotnym wzrostem stężenia adiponektyny w ich surowicy krwi z towarzyszącą znamieną redukcją wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Interesującym jest fakt, że wspomnianej terapii nie towarzyszyły zmiany BMI, insulinowrażliwości oraz zawartości tkanki tłuszczowej badanych [298]. Postulowanych wyżej zależności nie potwierdziła praca Adamczaka i wsp, w której wykazano brak korelacji między aktywnością układu współczulnego ocenianą pomiarem częstości pracy serca a stężeniem adiponektyny w populacji szczupłych hipertoniców [100]. Z kolei wnioskiem z pracy Kazumi i wsp. było stwierdzenie, że młodzi mężczyźni z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym cechują się istotnie niższym stężeniem adiponektyny oraz wyższą częstością pracy serca niezależnie od BMI [168].

W mojej pracy doktorskiej stwierdziłam, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, stężenia adiponektyny zarówno na czczo jak i w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy nie różniły się w sposób istotny statystycznie od grupy kontrolnej. Były natomiast znacząco wyższe od obserwowanych w populacji chorych otyłych, z zespołem

metabolicznym. Stężenie kreatyniny w surowicy, które w omawianej grupie szczupłych hipertoniców było prawidłowe, nie wpływało na uzyskane wartości adiponektynemii. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic w stężeniach adiponektyny na czczo między płciami w omawianej grupie chorych, analiza stężeń adiponektyny „poposiłkowej” wykazała znacząco wyższej jej poziomy u kobiet, co nawiązuje do spostrzeżeń cytowanego wcześniej Yamamoto i wsp. [167]. Analizując chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, zanotowałam istotne zależności między stężeniem adiponektyny a średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego. Pozostałe badane korelacje tej adipokiny z częstością pracy serca, parametrami antropometrycznymi oraz biochemicznymi, w tym parametrami gospodarki lipidowej i wskaźnikami insulinooporności, nie uzyskały istotności statystycznej, nawiązując tym samym do wcześniej omówionych badań Furuhashi i wsp. [170], a także do cytowanej pracy Adamczaka i wsp. [100]. Otrzymane przez mnie wyniki sugerują, że u szczupłych chorych z pierwotną postacią nadciśnienia tętniczego, stężenia krążącej adiponektyny mogą mieć wpływ na wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, jednakże, w przeciwieństwie do pacjentów z zespołem metabolicznym, nie wydaje się by wiązał się on z stopniem insulinooporności lub obecnością innych zaburzeń metabolicznych. Prezentowane przeze mnie wyniki nie pozwalają również przypisać znaczącej roli układowi współczulnemu w patogenezie omawianej zależności. Wydaje się, że rola adiponektyny w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego wymaga dalszych badań.

7.2.c. Wisfatyna

W przeciwieństwie do dość licznych badań dotyczących roli wisfatyny w patogenezie otyłości, cukrzycy typu 2 i towarzyszących im zaburzeń metabolicznych, liczba doniesień traktujących o wpływie tej adipokiny na rozwój nadciśnienia tętniczego u szczupłych chorych jest bardzo niewielka. Aktualnie ukazała się jedynie jedna publikacja autorstwa Dogru T i wsp., w której oceniono stężenie wisfatyny w grupie 33 młodych mężczyzn z niepowikłanym, nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz zdrowej grupie kontrolnej. Autorzy stwierdzili brak różnic w stężeniu wisfatyny pomiędzy tymi grupami, a także nie znaleźli istotnych statystycznie korelacji między stężeniem omawianej adipokiny a wartościami ciśnienia tętniczego, BMI, parametrami gospodarki lipidowej, stężeniem glukozy, insuliny, wskaźnikiem insulinooporności (HOMA) czy poziomem CRP [173].

W mojej pracy badawczej w grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, stwierdziłam istotne statystycznie zależności między stężeniem wisfatyny na

czczo a średnią wartością ciśnienia tętniczego rozkurczowego oraz wielkością obwodu talii. Zarówno korelacje z parametrami gospodarki lipidowej, węglowodanowej jak i stężeniem insuliny, wskaźnikami insulinooporności i częstością pracy serca nie okazały się znamienne. Zależność między wisfatyną a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym wystąpiła również w zdrowej pod względem nadciśnienia tętniczego i otyłości grupie kontrolnej. Zarówno w grupach szczupłych hipertoniców jak i kontrolnej nie stwierdziłam istotnych zależności między stężeniami omawianej adipokiny a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego, które wystąpiły w grupie chorych z zespołem metabolicznym. Przeprowadzona przeze mnie jednoczynnikowa analiza regresji liniowej pomiędzy stężeniami wisfatyny a stężeniami glukozy i insuliny oznaczonymi w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy nie potwierdziła istnienia zależności między tymi związkami. Wydaje się, że wisfatyna, produkowana przede wszystkim przez trzewną tkankę tłuszczową, może wpływać na wartości ciśnienia tętniczego: zarówno skurczowego- u chorych z otyłością brzuszną, jak i rozkurczowego- niezależnie od masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej. Jednakże uzyskane przeze mnie wyniki nie potwierdzają, by wpływ ten wiązał się z zjawiskiem insulinooporności czy nadmierną aktywnością układu współczulnego. Dalsze badania z udziałem większych grup chorych są niezbędne aby uzyskać więcej informacji na temat wzajemnych relacji między wspomnianymi parametrami oraz przekonać się czy wisfatyna może odgrywać istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego samoistnego. Interesującym pozostaje również fakt obecności dodatniej korelacji między stężeniami wisfatyny a wartościami OB zarówno w omawianej grupie chorych jak i w zdrowej kontroli, co może sugerować istnienie związku przyczynowego pomiędzy procesem zapalnym a stężeniem wisfatyny.

7.3. Miejsce insulinooporności w zespole metabolicznym oraz nadciśnieniu tętniczym samoistnym.

Insulinooporność definiowana jako zmniejszona wrażliwość tkanek na działanie insuliny jest jednym z powszechnie uznanych czynników patogenetycznych zespołu metabolicznego. Oporność na działanie insuliny posiada uwarunkowania zarówno genetyczne, fenotypowe, jak i środowiskowe. Uważa się, że najistotniejszy wpływ na progresję tego zjawiska w populacji ludzkiej wywiera styl życia wykreowany przez postęp cywilizacyjny, prowadzący do przyrostu masy ciała [299]. Nadmierne spożycie pokarmów przy niedostatecznej aktywności fizycznej sprzyja powstawaniu otyłości. Według Jean-Pierre Despre's i wsp., wartość krytyczna obwodu talii, powyżej której narasta ryzyko

insulinooporności i zaburzeń lipidowych, wynosi 95 cm dla kobiet i 100 cm dla mężczyzn [300]. Komórki tkanki tłuszczowej (adipocyty) zlokalizowane w obrębie brzucha charakteryzują się znaczną aktywnością lipolityczną warunkowaną zarówno wzrostem aktywności lipazy lipoproteinowej, jak i większą ich wrażliwością na działanie lipolityczne katecholamin. Skutkiem tego jest nasilony proces lipolizy tkanki tłuszczowej prowadzący do uwalniania do krążenia znacznych ilości wolnych kwasów tłuszczowych, które po dotarciu do wątroby doprowadzają do hiperinsulinemii w mechanizmie upośledzenia inaktywacji insuliny przez hepatocyty. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu prowadzi również do nasilenia insulinooporności tkanek insulino-wrażliwych poprzez upośledzenie wychwytu glukozy. W przebiegu otyłości zmniejsza się liczba receptorów dla insuliny oraz dochodzi do hamowania przekazywania sygnałów z pobudzonych receptorów na układy efektorowe komórek, co łącznie prowadzi do insulinooporności [301]. Ponadto, nadmiar tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej, stanowi bogate źródło cytokin prozapalnych, substancji wazopresyjnych oraz białek wpływających na równowagę energetyczną. Uwalniany przez adipocyty TNF α odgrywa istotną rolę w indukowaniu insulinooporności receptorowej w następstwie hamowania fosforylacji kinazy tyrozynowej podjednostki β receptora insulinowego [302]. Stwierdzono, że cytokiny prozapalne indukują produkcję białek ostrej fazy w wątrobie, generują reaktywne formy tlenu oraz partycypują w zaburzeniach funkcji i struktury śródbłonna naczyń. Wiadomo również, że przekarmienie prowadzi do dysfunkcji i przyspieszonej apoptozy komórek β wysp trzustki [303]. Nadmierne spożycie pokarmów i związany z nim przyrost masy ciała jest więc przyczyną nie tylko upośledzonej wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i rozwoju insulinooporności, ale również zaburzenia sekrecji tego hormonu. Dotychczasowe badania poświęcone roli insulinooporności w patogenezie zespołu metabolicznego nie są jednoznaczne [304]. Pomimo, że insulinooporność i hiperinsulinemia często współistnieją, to związek przyczynowo-skutkowy między tymi zaburzeniami bywa różny. W badaniu Ferrannini i wsp. z udziałem 1308 dorosłych bez cukrzycy oceniano stężenie insuliny na czczo oraz insulinooporność metodą kłamry metabolicznej. Każde z zaburzeń tj. hiperinsulinemię lub insulinooporność stwierdzono u około 40% badanej populacji, zaś ich współistnienie - tylko u 60% z tej grupy. Wysłunięto wnioski, że w obrębie badanych istniały zarówno osoby z tzw. „czystą insulinoopornością” jak i z „czystą hiperinsulinemią” [305]. Dowiedziono, że pacjenci z insulinoopornością i normoinsulinemią charakteryzują się centralnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, podwyższonym stężeniem triglicerydów, zwiększoną lipolizą oraz wzmożoną endogenną produkcją glukozy, przy prawidłowym klirensie insuliny. Natomiast

hiperinsulinemia bez insulinooporności kojarzy się najczęściej z zwiększoną ilością obwodowo rozmieszczonej tkanki tłuszczowej, zahamowaniem lipolizy i endogennej produkcji glukozy, tendencją do niższych stężeń cholesterolu HDL oraz podwyższonymi wartościami ciśnienia skurczowego. Wspólną cechą izolowanej insulinooporności oraz izolowanej hiperinsulinemii jest natomiast hipertriglicydemia. Wydaje się więc, że obie patologie charakteryzuje odmienna, niewyjaśniona jeszcze patogeneza [305]. Omówione wyżej zależności między insulinoopornością a wykładnikami otyłości brzusznej znalazły potwierdzenie w licznych pracach klinicznych [306,307,308,309]. Badając chorych z otyłością prostą Szulińska i wsp. wykazali istnienie dodatnich korelacji między logarytmem insuliny (lnINS) a BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie (%FAT) i WHR oraz istnienie ujemnych korelacji między logarytmem wskaźnika insulinooporności (lnM) a BMI, obwodem pasa i %FAT. Wnioskiem z pracy było stwierdzenie, że nasilenie insulinooporności jest zależne od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie i stopnia otyłości brzusznej [310]. Związek centralnej (brzuszej) dystrybucji tkanki tłuszczowej z osoczym stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem insulinooporności u chorych z zespołem metabolicznym potwierdził również Siani i wsp. [311].

W mojej pracy doktorskiej stwierdziłam, że zarówno stężenia insuliny na czczo jak i wyliczone wskaźniki insulinooporności (HOMA-IR oraz IRI/G) nie różniły się istotnie w badanych grupach chorych. Jednakże przyproawdzony przeze mnie doustny test tolerancji glukozy ujawnił, że chorzy z zespołem metabolicznym charakteryzowali się znacząco wyższymi stężeniami insuliny w 120 minucie tego testu w porównaniu z chorymi z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, oraz grupą kontrolną. Ponadto, stężenia glukozy, zarówno na czczo jak i w 120 minucie wspomnianego testu, również były istotnie wyższe w tej grupie chorych w porównaniu z pozostałymi badanymi osobami, co świadczy o istnieniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej grupie chorych. Można przypuszczać również, że wspomniana populacja zagrożona jest rozwojem insulinooporności w niedalekiej przyszłości. Wspomnianym zaburzeniom profilu węglowodanowego towarzyszył defekt gospodarki lipidowej, bowiem analiza statystyczna ujawniła, że chorych z zespołem metabolicznym charakteryzowały znamienne wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz znamienne niższe stężenia frakcji HDL cholesterolu w porównaniu z pozostałymi grupami. Omawiana populacja osiągnęła również najwyższe wartości ciśnienia tętniczego skurczowego. W dalszej analizie chorych z zespołem metabolicznym stwierdziłam również obecność znamiennych zależności między wskaźnikami insulinooporności a BMI, wartością obwodu talii oraz bezwzględną zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie (kg),

co pozostaje w zgodzie z przytoczonymi wyżej doniesieniami. Uzyskane wyniki analizowanych przeze mnie chorych z zespołem metabolicznym zbliżone są do wspomnianego wcześniej modelu „czystej hiperinsulinemii” występującej w tym zespole. Fakt, iż średnie wartości wskaźnika insulinooporności chorych z zespołem metabolicznym nie różniły się istotnie od szczupłych chorych może sugerować również istnienie innych czynników, poza otyłością brzuszną, determinujących tę zmienną. Rezultaty te stanowią niewątpliwie dowód na różnorodność oraz złożoność patogenezę zespołu metabolicznego i potwierdzają konieczność wykonywania dalszych badań celem jej wyjaśnienia.

Zaburzenia w sygnalizacji insuliny dotyczące zwłaszcza tkanek obwodowych takich jak tkanka tłuszczowa, tkanka mięśniowa, skutkują nieprawidłowościami w metabolizmie lipidów [312,313]. U chorych z insulinoopornością obserwuje się istotny wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, znacznie poprzedzający pojawienie się zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Przypuszcza się, iż osłabienie insulinooporności tkanki tłuszczowej prowadzi do utraty hamującego wpływu insuliny na lipolizę oraz do zaburzeń w magazynowaniu lipidów [314,315]. Z kolei insulinooporność mięśni szkieletowych wiąże się z nasileniem wewnątrzkomórkowej hydrolizy triglicerydów z następowym uwalnianiem kwasów tłuszczowych do światła naczyń. Nadmiar lipidów dostarczanych do wątroby z różnych źródeł (krążące wolne kwasy tłuszczowe uwalnianie z tkanki tłuszczowej i mięśniowej, lipogeneza de novo, endocytoza lipoprotein bogatych w triglicerydy) oraz związane z nim zaburzenia degradacji apolipoproteiny B (apoB), głównej apolipoproteiny VLDL, są przyczyną hipertriglicydemii charakterystycznej dla zjawiska insulinooporności. Zgodnie z poglądami Olefsky'ego i wsp. hiperinsulinemia stymuluje wątrobową produkcję VLDL z dostarczonych wolnych kwasów tłuszczowych [316]. Natomiast w opinii Lewisa przyczyną hipertriglicydemii jest oporność hepatocytów na fizjologiczne działanie insuliny polegające na hamowaniu wydzielania przez wątrobę wspomnianych VLDL [317]. Ponadto, w stanach insulinooporności zaobserwowano obniżenie aktywności lipazy lipoproteinowej, enzymu katalizującego reakcję hydrolizy triglicerydów do kwasów tłuszczowych i glicerolu, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia eliminacji triglicerydów z krążenia i przyczynia się do wspomnianej hipertriglicydemii [312]. Innym zaburzeniem lipidowym, obserwowanym w przypadkach upośledzonej insulinooporności, jest niskie stężenie cząstek HDL. Stwierdzono, że zwiększone stężenie bogatych w triglicerydy VLDL prowadzi do zmiany metabolizmu HDL [318]. W stanach fizjologicznych nadmiar wolnego cholesterolu pobierany jest z komórek tkanek obwodowych oraz ścian naczyń przez lipoproteiny HDL i dostarczany do wątroby w celu ponownego zużycia lub wydalenia z żółcią. Za pośrednictwem białka

przenoszącego estry cholesterolu (CETP) część estrów cholesterolu zawartych w HDL transportowana jest do cząsteczek VLDL, LDL, remnantów chylomikronów w zamian za triglicerydy, co prowadzi do powstania bogatych w te związki cząsteczek HDL2 oraz bogatych w estry cholesterolu VLDL. Nadmiar triglicerydów czyni cząsteczki HDL lepszym substratem dla lipazy wątrobowej, której aktywność wzrasta w stanach insulinooporności, co w rezultacie skutkuje obniżeniem stężenia krążących HDL w następstwie wzmożonego ich metabolizmu [312]. Powyższe, niekorzystne przemiany metabolizmu lipidów obserwowane w stanach insulinooporności, prowadzą do nasilenia procesu miażdżycowego, dlatego też nazywane są aterogenną dyslipidemią. Ich proaterogenne działanie jest efektem zmniejszenia sprawności odwrotnego transportu cholesterolu z łożyska naczyniowego do wątroby, a także hamowania efektu antyoksydacyjnego wywieranego przez HDL w obrębie ścian naczyń. Ponadto, w następstwie hydrolizy triglicerydów przemieszczonych z VLDL do LDL dochodzi do powstania silnie aterogennych małych gęstych LDL, bardziej podatnych na utlenianie, glikację oraz fagocytozę makrofagów, które przekształcają się następnie w komórki piankowate. Z kolei wzbogacone w estry cholesterolu cząstki VLDL stanowią źródło remnantów, również wykazujących działanie miażdżycorodne. Liczne publikacje poświęcone ocenie profilu lipidowego chorych z zespołem metabolicznym różnych ras potwierdziły obecność wspomnianych zaburzeń lipidowych oraz ich korelację z stopniem insulinooporności [319,320,321,322,313,310].

Analizując chorych z zespołem metabolicznym, stwierdziłam w tej grupie istotnie wyższe stężenia triglicerydów oraz znacząco niższe stężenia cząstek HDL w porównaniu do pozostałych grup badanych. Mimo, iż wyliczone średnie wartości wskaźników insulinooporności chorych z zespołem metabolicznym nie różniły się statystycznie od pozostałych grup badanych, to analiza statystyczna wykazała istotne zależności między wartościami tych wskaźników a stężeniem triglicerydów (korelacja dodatnia) oraz stężeniem frakcji HDL cholesterolu (korelacja ujemna). W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, stwierdziłam natomiast tylko istotną zależność między wartościami wskaźników insulinooporności a cholesterolem frakcji HDL. Wyniki te nawiązują do rezultatów uzyskanych przez autorów wyżej wspomnianych prac, a także potwierdzają związek hipertriglicydemii z otyłością brzuszną oraz omówionych wcześniej zaburzeń lipidowych z zjawiskiem insulinooporności.

Dużym zainteresowaniem badaczy cieszy się wykazana w licznych doniesieniach naukowych znacząca rola insulinooporności i następczej hiperinsulinemii w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań Ravena i wsp. w grupie chorych z zespołem

metabolicznym wykazały, że nadciśnienie tętnicze towarzyszy insulinooporności w około 50% przypadków [37]. Obniżenie wrażliwości na insulinę może poprzedzać pojawienie się nadciśnienia tętniczego oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego u zdrowych osób niezależnie od innych czynników ryzyka [323]. U hipertoniców wykazano istotnie wyższe osoczowe stężenia insuliny w porównaniu do normotoniców [324]. Hiperinsulinemia jest także niezależnym czynnikiem ryzyka przerostu lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i prawidłową tolerancją glukozy [47]. Jednakże nie wszystkie badania potwierdzają rolę insulinooporności jako bezpośredniego czynnika sprawczego nadciśnienia tętniczego [325]. W niektórych analizach epidemiologicznych nie udało się potwierdzić związku między insulinemią i ciśnieniem tętniczym [188]. Ponadto, u wielu osób z hiperinsulinemią ciśnienie tętnicze pozostaje prawidłowe [326]. Niektórzy badacze kwestionują także zasadność przypisywania nadmiarowi masy ciała roli czynnika odpowiedzialnego za rozwój insulinooporności i wtórnie - nadciśnienia tętniczego, wykazując niezależny charakter tych patologii [325,327]. Na podstawie dostępnej wiedzy uważa się, że oporność na insulinę ma znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego, jednakże wymaga genetycznych predyspozycji do rozwoju tej choroby lub podatności na sprzyjające nadciśnieniu efekty działania insuliny lub też współistnienia innych czynników predysponujących, takich jak otyłość brzuszna czy brak aktywności fizycznej [328]. U chorych z zespołem metabolicznym kluczową rolę w rozwoju insulinooporności i nadciśnienia tętniczego przypisuje się otyłości brzusznej. Udowodniono bowiem, że wrażliwość tkanek na insulinę pogarsza się wraz z zwiększeniem masy ciała i ulega poprawie po jej redukcji. Nawet nieznaczny przyrost masy ciała zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego, co szczególnie zaznaczone jest u chorych z otyłością androidalną [329]. Rozpatrując mechanizmy hipertensyjnego działania insulinooporności i kompensacyjnej insulinemii bierze się pod uwagę przede wszystkim wzmożoną aktywność układu współczulnego [330,331]. Zdaniem Landsberga, nadmierna podaż kalorii i/lub zwolnienie przemiany materii z zmniejszeniem produkcji ciepła, prowadzą do przyrostu masy ciała oraz wzrostu insulinooporności, która, poprzez zwiększenie aktywności układu współczulnego nasilającego termogenezę i hamującego litogenezę, służy stabilizacji masy ciała. Zgodnie z tą teorią oporność na insulinę u chorych otyłych ma zabezpieczać przed dalszym przyrostem masy ciała, jednakże płaconą za to ceną jest hiperinsulinemia i wtórna nadaktywacja układu współczulnego, prowadząca do nadciśnienia tętniczego u osób predysponowanych genetycznie [44]. Landsberg i wsp. potwierdzili również, że nieprawidłowe odżywianie się wpływa istotnie na wartości ciśnienia tętniczego poprzez oddziaływanie na układ

współczulny [332]. Zarówno badania eksperymentalne, jaki i u ludzi dowiodły, że głodzenie zmniejsza aktywność układu współczulnego oraz wartości ciśnienia tętniczego, natomiast podaż pokarmu wywiera efekt przeciwny [333]. Współzależność otyłości brzusznej, insulinooporności i hiperinsulinemii z nadciśnieniem tętniczym potwierdziły również badania kohortowe Normative Aging Study. U osób z otyłością androidalną wykazano zachowaną wrażliwość układu współczulnego na działanie insuliny przy obecnej insulinooporności tkankowej w zakresie metabolizmu glukozy [334]. Uważa się, że wzmożone napięcie układu współczulnego, będące skutkiem insulinooporności i wtórnej hiperinsulinemii, może być jednym z mechanizmów patogenetycznych nadciśnienia tętniczego u osób szczupłych, o czym wspominałam w poprzednich rozdziałach. Jest bowiem możliwe, że w tej grupie chorych ochronny mechanizm termogenezy, na który oddziałuje układ współczulny, jest na tyle sprawny by zabezpieczyć organizm przed rozwojem otyłości [328]. Przedstawione przypuszczenia potwierdziły wyniki badań Framingham, które wykazały, że nadciśnienie tętnicze może być czynnikiem prognozującym ewentualną otyłość [335]. Zdaniem Juliusa i wsp. możliwa jest również pierwotna stymulacja układu współczulnego z wtórnym mechanizmem *down regulation* receptorów α -adrenergicznych, która prowadzi do zmniejszenia zużycowania energii ustroju, czego skutkiem ma być otyłość, insulinooporność i nadciśnienie tętnicze [336]. Uważa się, że innym mechanizmem łączącym oporność na insulinę z patogenezą nadciśnienia tętniczego może być utrata naczyńorozszerzającego działania insuliny poprzez wpływ na tlenek azotu. Zdaniem Clelanda i wsp. insulinooporność prowadzi do tkankowego zmniejszenia zużycia glukozy oraz proporcjonalnego zmniejszenia wytwarzania tlenu azotu, a w rezultacie utraty działania wazodylatacyjnego. Zmniejszenie przepływu naczyniowego w tkance mięśniowej dodatkowo ogranicza dostępność glukozy i nasila insulinooporność [183,43]. Przypuszcza się, że wspomniany mechanizm jest szczególnie istotny u szczupłych chorych [328]. Innym efektem hiperinsulinemii, mającym wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego, jest zwiększanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz nasilenie naczynioskurczowego działania angiotensyny II poprzez stabilizację mRNA receptora 1 i przedłużanie jego okresu półtrwania [40,337]. Udowodniono również, że w stanach insulinooporności i hiperinsulinemii, wraz z zwiększoną aktywnością układu współczulnego, wzrasta reabsorbcja sodu w nerkach, co prowadzi do przyrostu objętości krwi krążącej [330,331]. Giner i wsp. wykazali, nie tylko istotną zależność między podwyższonymi stężeniami insuliny a „sodowrażliwością” u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ale stwierdzili, że „sodowrażliwi” hipertownicy cechują się większą insulinoopornością niż chorzy „sodooporni” [338].

W mojej pracy doktorskiej stwierdziłam istnienie znaczącej zależności między wskaźnikiem insulinooporności a wartością skurczowego ciśnienia tętniczego w grupie chorych z zespołem metabolicznym, co pozostaje w zgodzie z licznymi doniesieniami naukowymi oraz przedstawionymi wyżej hipotezami [310,339,340]. Wspomniany związek nie wystąpił u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, bez otyłości, mimo iż analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między wartościami wskaźników insulinooporności obu grup chorych. Należy zatem sądzić, iż u chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu zespołu metabolicznego insulinooporność stanowi jeden z możliwych czynników modyfikujących wartości ciśnienia tętniczego. Ponadto, uwzględniając mozaikową teorię patogenezy nadciśnienia tętniczego według Page'a należy przypuszczać, że wiele innych czynników wpływa na rozwój tej jednostki chorobowej.

8. Podsumowanie

1. U chorych z zespołem metabolicznym stwierdza się znacząco wyższe stężenia leptyny, a także istotnie niższe stężenia adiponektyny w porównaniu z osobami bez tego zespołu. Uzyskane korelacje między stężeniami tych adipokin a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego we wspomnianej grupie chorych wskazują na związek między zaburzeniami w ich stężeniach a rozwojem nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.
2. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, bez otyłości, cechują się wyższymi stężeniami leptyny w porównaniu z osobami zdrowymi. Uzyskane w tej grupie chorych korelacje między stężeniami leptyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, średnią częstością pracy serca, stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności pozwalają przypuszczać, że leptyna pełni istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego w tej populacji, w mechanizmach hiperstymulacji układu współczulnego oraz ewentualnego modulowania działania insuliny i indukcji insulinooporności.
3. Wykazana zależność pomiędzy wartością wskaźnika insulinooporności a adiponektynemią i leptynemią u chorych z zespołem metabolicznym wskazują na rolę tych cytokin w modyfikowaniu procesu oporności tkankowej na insulinę w tej grupie chorych.
4. Wykazana zależność pomiędzy stężeniem wisfatyny a średnią wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego u wszystkich badanych oraz średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym może wskazywać na udział tej adipokiny w modulowaniu wartości ciśnienia tętniczego. Konieczne są dalsze, bardziej szczegółowe badania większych populacji chorych.
5. Brak zależności między stężeniem osoczym wisfatyny a wskaźnikiem insulinooporności i masą tkanki tłuszczowej, mimo pozytywnej korelacji z obwodem talii, nie pozwala uznać wisfatyny za ogniwo łączące otyłość z zjawiskiem insulinooporności lub za ewentualny czynnik prognostyczny dla rozwoju cukrzycy typu 2. Wskazuje jedynie na istnienie związku pomiędzy wspomnianą adipokiną i otyłością brzuszną.

9. Wnioski

1. Towarzyszące zespołowi metabolicznemu wyższe stężenia leptyny oraz niższe stężenia adiponektyny wiążą się z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz korelują z stopniem oporności tkankowej na insulinę.
2. W populacji szczupłych hipertoniców wyższe stężenia leptyny mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego samoistnego w mechanizmach zwiększonej aktywności układu współczulnego oraz wpływu na działanie insuliny i indukcji insulinooporności.
3. Wykazane zależności między stężeniami wisfatyny a wartościami DBP we wszystkich grupach badanych oraz SBP u chorych z zespołem metabolicznym wskazują na możliwość udziału tej adipokiny w modulowaniu wartości ciśnienia tętniczego, niezależnie od masy ciała i obecności zaburzeń metabolicznych.
4. Uzyskane korelacje nie pozwalają uznać wisfatyny za ogniwo łączące otyłość z rozwojem insulinooporności i cukrzycy typu II mimo wykazanego związku między stężeniami tej adipokiny a otyłością brzuszną.

9. Streszczenie

Zespół metaboliczny stanowi połączenie wzajemnie oddziaływujących na siebie czynników, które znacząco zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy oraz licznych chorób układu sercowo-naczyniowego. Otyłość brzuszna, uznana za podstawową składową zespołu metabolicznego, jest pierwszym ogniwem kaskady prowadzącej do wystąpienia wszystkich jego elementów. Przyczyny tak znaczącej roli trzewnej tkanki tłuszczowej upatruje się w jej funkcji endokrynej polegającej m.in. na produkcji substancji zwanych adipokinami, do których należą: adiponektyna, leptyna i wisfatyna.

Celami pracy były: 1. Ocena stężeń wisfatyny, adiponektyny i leptyny w populacjach: chorych z zespołem metabolicznym, nadciśnieniem tętniczym samoistnym i u osób zdrowych. 2. Poszukiwanie zależności pomiędzy badanymi adipokinami a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi oraz wartościami ciśnienia tętniczego. 3. Ocena insulinooporności w badanych populacjach oraz poszukiwanie zależności pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi oraz wartościami ciśnienia tętniczego.

Materiał i metody. Do badania zakwalifikowano 68 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: grupa 1- z zespołem metabolicznym (n=31) grupa 2- z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (n=22), grupa 3- kontrolna (n=15). U wszystkich badanych przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, dokonano pomiarów antropometrycznych: wskaźnika BMI, obwodu talii, zawartości tkanki tłuszczowej (metodą bioimpedancji elektrycznej), pomiarów ciśnienia tętniczego, częstości pracy serca. Wykonano podstawowe badania laboratoryjne celem oceny parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz przeprowadzono test doustnej tolerancji glukozy (OGTT). Ponadto oznaczono we krwi: stężenie leptyny na czczo (metodą radioimmunoenzymatyczną), stężenie wisfatyny (metodą immunoenzymatyczną), insuliny (metodą radioimmunoenzymatyczną) oraz adiponektyny (metodą radioimmunoenzymatyczną) na czczo i w 120 minucie OGTT. Wskaźniki insulinooporności: HOMA-IR oraz IRI/G wyznaczono według odpowiednich wzorów. Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 7.0.

Wyniki. Średnie stężenie wisfatyny na czczo wyniosło odpowiednio: w grupie 1: 1.58 ± 1.88 ng/ml; w grupie 2: 0.82 ± 0.87 ng/ml; w grupie 3: 1.49 ± 1.58 ng/ml. W 120 minucie OGTT, stężenia wisfatyny kształtowały się odpowiednio: w grupie 1: 1.36 ± 1.35 ng/ml, grupie 2: 0.63 ± 0.44 ng/ml, grupie 3: 0.70 ± 0.32 ng/ml. Istotnie statystycznie różnice wykazano między grupą 1 vs. 2 i 3. U chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono istotną zależność między stężeniem wisfatyny na czczo a wielkością obwodu talii oraz średnią wartością skurczowego i

rozkurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wykazano znaczące korelacje między tą adipokina a obwodem talii, średnią wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego i OB.

Średnie stężenie leptyny na czczo wyniosło odpowiednio: w grupie 1: $22,86 \pm 10,52$ ng/ml; w grupie 2: $16,44 \pm 11,02$ ng/ml; w grupie 3: $11,18 \pm 5,87$ ng/ml. Wykazano istotne statystycznie różnice między wszystkimi grupami. U chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono znaczącą zależność między stężeniem leptyny a obwodem talii, BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej, średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, średnią częstością pracy serca, stężeniem insuliny i wskaźnikiem insulinooporności. U chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, wykazano istotne korelacje między stężeniem leptyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, średnią częstością pracy serca, stężeniem insuliny na czczo, stężeniem glukozy na czczo oraz wskaźnikiem insulinooporności.

Średnie stężenie adiponektyny na czczo wyniosło odpowiednio: w grupie 1: $10,48 \pm 5,21$ μ g/ml; w grupie 2: $14,38 \pm 9,10$ μ g/ml; w grupie 3: $13,02 \pm 6,94$ μ g/ml. W 120 minucie OGTT, stężenia adiponektyny kształtowały się odpowiednio: w grupie 1: $9,58 \pm 4,37$ μ g/ml, w grupie 2: $18,07 \pm 11,43$ μ g/ml, w grupie 3: $20,32 \pm 8,54$ μ g/ml. Istotne statystycznie różnice wykazano między grupą 1 vs. 2 i 3. U chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono znaczącą zależność między stężeniem adiponektyny a średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, stężeniem insuliny na czczo, wskaźnikami insulinooporności, stężeniem triglicerydów oraz HDL-cholesterolu. U chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości, wykazano istotną korelację tylko między stężeniem adiponektyny a średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego. Analizując wszystkich badanych, stwierdzono znaczące odwrotne zależności między stężeniami adiponektyny a wartościami glikemii i insulinemii podczas OGTT.

Stężenia insuliny na czczo nie różniły się istotnie w badanych grupach chorych. Znaczącą różnicę w stężeniu tego hormonu wykazano w przeprowadzonym OGTT. Chorzy z grupy 1 charakteryzowali się istotnie wyższymi stężeniami insuliny w 120 minucie OGTT w porównaniu z osobami z grupy 2 i 3. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach wskaźników insulinooporności w obrębie badanych grup.

W grupie chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono istotne zależności między wskaźnikiem insulinooporności a obwodem talii, BMI, średnią wartością ciśnienia tętniczego skurczowego, zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie (kg), stężeniem triglicerydów i HDL-cholesterolu oraz stężeniem leptyny. W grupie chorych z samoistnym nadciśnieniem

tętnicznym, bez otyłości, wykazano znaczące korelacje między wartościami wskaźników insulinooporności a stężeniem leptyny i HDL-cholesterolu.

Wnioski. 1. Towarzyszące zespołowi metabolicznemu wyższe stężenia leptyny oraz niższe stężenia adiponektyny wiążą się z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz korelują z stopniem oporności tkankowej na insulinę. 2. W populacji szczupłych hipertoniców wyższe stężenia leptyny mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego samoistnego w mechanizmach zwiększonej aktywności układu współczulnego oraz wpływu na działanie insuliny i indukcji insulinooporności. 3. Wykazane zależności między stężeniami wisfatyny a wartościami DBP we wszystkich grupach badanych oraz SBP u chorych z zespołem metabolicznym wskazują na możliwość udziału tej adipokiny w modulowaniu wartości ciśnienia tętniczego. 4. Uzyskane korelacje nie pozwalają uznać wisfatyny za ogniwo łączące otyłość z rozwojem insulinooporności i cukrzycy typu 2 mimo wykazanego związku między stężeniami tej adipokiny a otyłością brzuszną.

Summary

Metabolic syndrome is a combination of interacting factors, which increase the risk of development of arteriosclerosis and many cardiovascular diseases. Abdominal obesity as an essential component of metabolic syndrome, subsequently leads to the occurrence of all its elements. It is considered that such substantial role of visceral adipose tissue derives from its endocrine function which refers to release of adipocytokines such as leptin, adiponectin and visfatin.

The aims of the study were: 1. Estimation of plasma visfatin, adiponectin and leptin concentrations in patients with metabolic syndrome, essential arterial hypertension and in healthy controls; 2. Searching for correlations between marked adipocytokines concentrations, blood pressure values and selected anthropometric and biochemical parameters; 3. Assessment of insulin resistance and establishment of correlations between insulin resistance ratios, blood pressure values and selected anthropometric and biochemical parameters.

Design and Methods

68 patients were qualified to the study and divided into 3 groups: group 1- with metabolic syndrome (n=31), group 2- with essential arterial hypertension (n=22), group 3- control group (n=15). In all subjects medical history was taken and physical examination was performed. Anthropometric measurements and systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) were taken. Heart rate (HR) was measured. Lipids and glycemic serum profile and adipose tissue content (using bioelectrical impedance method) was assessed. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) and insulin resistance-insulin/glucose (IRI/G) ratios were counted. Fasting leptin levels (using RIA), fasting and postprandial visfatin levels (using ELISA), fasting and postprandial adiponectin levels (using RIA) were also estimated. Statistica 7.0 was used to carry out the statistical analysis of the results.

Results

Mean plasma fasting visfatin level in 3 groups was as shown respectively: group 1: 1.58 ± 1.88 ng/ml, group 2: 0.82 ± 0.87 ng/ml, group 3: 1.49 ± 1.58 ng/ml. Mean postprandial plasma visfatin level in studied groups was respectively: group 1: 1.36 ± 1.35 ng/ml, group 2: 0.63 ± 0.44 ng/ml, group 3: 0.70 ± 0.32 ng/ml. Significant differences were found in group 1 vs. 2 and 3. Fasting plasma visfatin concentration correlates with waist circumference, mean DBP and SBP values in group 1 and with waist circumference, mean DBP and ESR values in group 2. Mean serum fasting leptin level in 3 groups was as shown respectively: group 1: $22,86 \pm 10,52$ ng/ml, group 2: $16,44 \pm 11,02$ ng/ml, group 3: $11,18 \pm 5,87$ ng/ml. Significant

differences were found between all groups (1 vs 2, 2 vs 3, 1vs 3). In patients with metabolic syndrome leptin levels correlate with waist circumference, BMI, percentage of adipose tissue content, mean SBP, mean HR and insulin-resistance ratios. In patients with essential arterial hypertension leptin levels correlates with mean SBP, mean HR, insulin level, glucose level and insulin resistance ratios. Mean serum fasting adiponectin level in 3 groups was as shown respectively: group 1: $10,48 \pm 5,21$ $\mu\text{g/ml}$, group 2: $14,38 \pm 9,10$ $\mu\text{g/ml}$, group 3: $13,02 \pm 6,94$ $\mu\text{g/ml}$. Mean postprandial plasma adiponectin level in studied groups was respectively: group 1: $9,58 \pm 4,37$ $\mu\text{g/ml}$, group 2: $18,07 \pm 11,43$ $\mu\text{g/ml}$, group 3: $20,32 \pm 8,54$ $\mu\text{g/ml}$. Significant differences were found in group 1 vs. 2 and 3. In patients with metabolic syndrome adiponectin level correlates with mean SBP, insulin resistance ratios, insulin, triglycerides and HDL-cholesterol levels. In patients with essential arterial hypertension leptin level correlates only with mean SBP. Assessment of all subjects had elicited negative correlations between postprandial adiponectin level and postprandial glucose and insulin levels. These results were not significant while analyzing particular groups. Mean serum fasting insulin level in all 3 groups didn't differ between each other. Significant differences in insulin concentrations were found during OGTT. Patients with metabolic syndrome had higher insulin levels than subjects from group 2 and 3. There were no significant differences in insulin resistance ratios between all examined groups. In patients with metabolic syndrome insulin resistance ratios correlates with waist circumference, BMI, mean SBP, adipose tissue content, triglycerides, HDL-cholesterol and leptin levels. In patients with essential arterial hypertension insulin resistance ratios correlates only with HDL-cholesterol and leptin levels.

Conclusions

1. In metabolic syndrome higher leptin levels and lower adiponectin levels are related to higher blood pressure values and correlate with insulin resistance ratios. This indicate on the role of those adipocytokines in obesity related arterial hypertension development and suggest a significance of them in modification of tissue insulin resistance.
2. In essentials hypertensive subjects higher leptin concentrations may play a crucial role in pathogenesis of arterial hypertension in means of hyperstimulation of sympathetic system and possible influence of insulin action and induction of insulin resistance.
3. Correlations between visfatin concentration and mean DBP value in all subjects and mean SBP value in patients with metabolic syndrome may indicate a participation of this adipocytokine in modulation of blood pressure values.
4. Showed results do not allow to acknowledge visfatin as a link between obesity and insulin resistance or as a prognostic factor for diabetes mellitus development despite the connection between this adipokine and abdominal obesity.

10. Piśmiennictwo

1. Grzeszczak W. Zespół metaboliczny - definicja, rys historyczny, epidemiologia. Mamcarz A. (red) Zespół metaboliczny. Medical Education Sp. Z o. o. Warszawa 2008.
2. Tulp N. *Observationum Medicarum. Libri Tres. Cum aeneis figuris.* Wyd. I. Ludovicus Elzevirius. Amsterdam 1641.
3. Erkelens DW, De Bruin TW, Castro Cabezas. Tulp syndrome. *Lancet* 1993. 342: 1536-1537.
4. Morgagni JB. *De sedibus et causis morborum per anatomem indagata. Libri quinque.* Venetis Ex Typographia Remondiniana 1761.
5. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomem indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 Apr; 27(4):534-535.
6. Szotowska M, Więcek A. Zespół metaboliczny. *Terapia* 2006; 7: 27-36.
7. Kylin E. Studien über das Hipertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923; 44:105-127.
8. Węgieńko J. *Cukrzyca. Diabetes mellitus.* PZWL, Warszawa 1954.
9. Węgieńko J. Znaczenie praktyczne podziału cukrzycy na poszczególne jej postaci. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1955; 25: 791-797.
10. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Dt. Gesundh-Wesen* 1981. 36: 545-551.
11. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Banting Lecture 1988. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
12. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose tolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 1514-1520.
13. World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation.* Geneva: World Health Organization, 1999.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome – a New World-wide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
15. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart. J.* 2007; 28: 88-136.

16. Tatoń J, Czech A, Bernas M, Szczeklik-Kumala Z. Zespół metaboliczny: zintegrowane ujęcie wielu aspektów klinicznych insulinooporności i ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Terapia* 2005; 13: 29-34.
17. NHANES III (1988-94), CDC/NCHC; *JAMA* 2002; 287: 356-359.
18. WHO 2006 Fact sheet no 31. Obesity and overweight [online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheets/fs311/en/index.html>]. Obesity in Europe. The case for action. International Obesity Task Force European Association for the Study of Obesity. London 2002.
19. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A, Wołkiewicz E, Jakubowski Z, Łysiak-Szydłowska W, Bautembach S, Wyrzykowski B. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol* 2004; 61 (supl. IV): IV1-IV26.
20. Siedel JC. Time trends in obesity: an epidemiological prospective. *Horm Metab Res* 1997; 29: 155-158.
21. WHO MONICA project: MONICA Manual. Revised edition, Genewa. World Health Organization. Cardiovascular Disease Unit 1990.
22. Rywik S, Pająk A, Broda G, Szczesniewska D, Rywik T. Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach Polski — Pol-MONICA Bis Project. *Med. Metabol.* 2003; 2: 8–15.
23. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E, Biela U, Drygas W, Tykarski A, Kozakiewicz K, Broda G. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S1-S4.
24. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999 Oct 27; 282(16):1523-1529.
25. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001 Apr; 24(4):683-689.
26. Vanuzzo D, Pilotto L, Mirolo R, Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008 Apr; 9(4 Suppl 1): 6S-17S.
27. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 Dec 4; 288(21):2709-2716.

28. Calling S, Hedblad B, Engström G, Berglund G, Janzon L. Effects of body fatness and physical activity on cardiovascular risk: risk prediction using the bioelectrical impedance method. *Scand J Public Health*. 2006; 34(6):568-575.
29. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-1794.
30. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 9; 161(13):1581-1586.
31. Kinalska I. Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Wstęp. WIG PRESS 2005, Wydanie I.
32. Lehtovirta M, Kaprio J, Forsblom C, Eriksson J, Tuomilehto J, Groop L. Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins. *Diabetologia* 2000 Mar; 43(3):285-293.
33. Jeffries CA, Hofman PL, Knoblauch H, Luft FC, Robinson EM, Cutfield WS. Insulin resistance in healthy prepubertal twins. *J Pediatr* 2004; 144: 608-613.
34. Topolska J, Zarzycki W. Rola czynników środowiskowych w rozwoju insulinooporności. Kinalska I (red.) Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. WIG PRESS 2005, Wydanie I. 17-34.
35. Szubiński Z, Szurkowska M. Insulinemia w zespole metabolicznym. Wydawnictwo Medyczne. Kraków 2003.
36. Reaven GM. Insulin resistance: why is it important to treat? *Diabetes Metab*. 2001; 27: 247-253.
37. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88 (6): 2399-2403.
38. Meigs JB. Metabolic syndrome. *BMJ* 2003; 327-361.
39. Reaven GL. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism* 1992; 41: 19.
40. Nickenig G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998 Dec 1; 98(22): 2453-2460.
41. Cardillo C, Cambia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 36-40.
42. Fernandez-Real M, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr. Rev*. 2003; 24: 278-301.

43. Balletshofer BM, Wittig K, Enderle MD, Volk A, Marker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Haring HU. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101 (15): 1780-1784.
44. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 523-528.
45. Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT. Insulin resistance and the effect on insulin on blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1998 Aug; 32(2):243-248.
46. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
47. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Santeusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100 (17): 1802-1807.
48. Barton M, Furrer J. Cardiovascular consequences of the obesity pandemic: need for action. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 1757–1759.
49. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J.* 2002; 23: 706–713.
50. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009 Mar 25; 9:88.
51. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 Feb 16; 371(9612): 569-578.
52. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2548-2556.
53. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 May; 288(5):H2031-2041.
54. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 Feb; 17(2):125-139.
55. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Cokkinos DV. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem.* 2005; 12(17): 1931-1945.
56. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta.* 2006 Jun; 368(1-2):1-19.

57. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec; 112(12): 1785-1788.
58. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(4): 355–365.
59. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May; 115(5): 911-919.
60. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine* 2006 Feb; 29(1): 81-90.
61. Szadkowska A. Adipokiny. Urban M (red.) *Miażdżyca u dzieci i młodzieży*. Cornetis sp. Z o.o. Wrocław 2007.
62. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC. Pre-B colony enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*. 2004 May; 113(9): 1318-1327.
63. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie Ch, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994; 14(2): 1431-1437.
64. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005 Jan 21; 307(5708): 426-430.
65. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B–cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct; 187(4): 1051-1058.
66. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007 Feb; 178(3): 1748-1758.
67. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep; 65(9): 1198-1201.
68. Curant CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumie A. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006 Apr; 49(4): 744-747.

69. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006 Aug; 49(8): 1909-1914.
70. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, Morita K, Okuno Y, Tanaka M, Nakagawa Y, Kihara S, Funahashi T, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF α -dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Oct; 349(3): 875-882.
71. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol*. 2005 Jun; 185(3): R1-8.
72. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Oct; 289(4): E586-590.
73. Choi KC, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH, Choi KM. Effects of PPAR- α and - γ agonist on the expression of visfatin, adiponectin and TNF- α in visceral fat of OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Oct; 336(3): 747-753.
74. Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 2005 Dec; 146(12): 5631-5636.
75. Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson P, Laakso M, Smith U. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar; 91(3): 1181-1184.
76. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Bluher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005 Oct; 54(10): 2911-2916.
77. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan; 91(1): 295-299.
78. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W, Fernandez-Real JM. Serum visfatin increases with progressive β -cell deterioration. *Diabetes* 2006 Oct; 55(10): 2871-2875.
79. Böttcher Y, Teupser D, Enigk B, Berndt J, Klötting N, Schön MR, Thiery J, Bluher M, Stumvoll M, Kovacs P. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to

glucose metabolism and fat depot specific mRNA expression in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul; 91(7): 2725-2731.

80. Carrero JJ, Witasz A, Stenvinkel P, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Nordfors L, Schalling M, Axelsson J. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Mar; 25(3): 901-906.

81. Marcinkowska M., Lewandowski KC., Lewiński A. Bieńkiewicz M, Basińska-Lewandowska M, Salata I, Randeve HS. Stężenia wisfatyny u ludzi nie ulegają zmianie w doustnym teście tolerancji glukozy oraz po podaniu deksametazonu pomimo zwiększenia insulinooporności. *Endokrynologia Polska* 2007; 58(3): 188-194.

82. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995 Nov 10; 270(45): 26746-26749.

83. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003 Aug; 26(8): 2442-2450.

84. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Apr 16; 221(2): 286-289.

85. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996 May 3; 271(18): 10697-10703.

86. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jul; 24(7): 861-868.

87. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep.* 2003 Jun; 3(3): 207-213.

88. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003 Jun 12; 423(6941):762-769.

89. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005 May; 26(3):439-451.

90. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 2; 257(1): 79-83.
91. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000 Sep 1; 96(5): 1723-1732.
92. Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug; 89(8): 4053-4061.
93. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000 Sep 12; 102(11): 1296-1301.
94. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 Dec 21-28; 100(25): 2473-2476.
95. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc*. 2005 Feb; 64(1): 15-22.
96. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002 Nov 26; 106(22): 2767-2770.
97. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Aug; 27(8): 875-888.
98. Pilz S, Horejsi R, Möller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, Dimitrova R, Weihrauch G, Borkenstein M, Maerz W, Schauenstein K, Mangge H. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug; 90(8): 4792-4796.

99. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, Papadimas I, Panidis D. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 May-Jun; 15(3): 297-307.
100. Adamczak W, Więcek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 2003; 16 (1): 72-75.
101. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jan 1; 23(1): 85-89.
102. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug; 6(8): 3815-3819.
103. Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jan; 58(1): 22-29.
104. Owecki M, Miczke A, Pupek-Musialik D, Bryl W, Cymerys M, Nikisch E, Sowiński J. Circulating serum adiponectin concentrations do not differ between obese and non-obese caucasians and are unrelated to insulin sensitivity. *Horm Metab Res*. 2007 Jan; 39(1): 25-30.
105. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002 Jul 6; 360(9326): 57-58.
106. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002 Jun; 51(6):1884-1888.
107. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001 Aug; 7(8): 947-953.
108. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1; 372(6505): 425-432.
109. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav*. 2004 Apr; 81(2): 223-241.
110. Bełtowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006 Nov; 189(1): 47-60.
111. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997 Mar 7; 272(10): 6093-6096.

112. Hill RA, Margetic S, Pegg GG, Gazzola C. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Aug; 22(8): 765-770.
113. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997 Mar; 46(3): 342-347.
114. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb; 82(2): 579-584.
115. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*. 1996 Mar; 97(5): 1344-1347.
116. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Nov; 26(11): 1407-1433.
117. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995 Jul 28; 269(5223): 540-543.
118. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997 Jun 26; 387(6636): 903-8.
119. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1; 334(5):292-295.
120. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997 Dec; 40(12): 1371-1379.
121. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, Wu J, Wang J. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem*. 1997 Oct 31; 272(44): 27758-27763.
122. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996 Nov 15; 274(5290): 1185-1188.
123. Frühbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia* 2000 Jan; 43(1): 3-12.

124. Wang JL, Chinookoswong N, Scully S, Qi M, Shi ZQ. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in vivo. *Endocrinology* 1999 May; 140(5): 2117-2124.
125. Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT Jr, Tapscott EB, Coleman RA. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997 Aug; 46(8): 1360-1363.
126. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999 Oct 27; 282(16): 1568-1575.
127. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov; 85(11): 4003-4009.
128. Simon-Vermot I, Keller U. Consequences and complications of obesity. *Ther Umsch.* 2000 Aug; 57(8): 493-497.
129. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 30; 49(4):403-414.
130. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003 May; 52(5): 1210-1214.
131. Miczke A, Pupek-Musialik D. Choroba niedokrwienne serca u osób otyłych. Pupek-Musialik D (red.) *Otyłość i zespół metaboliczny. Od teorii do praktyki.* Via Medica, Gdańsk 2007; 22-28.
132. Poirier P, Giles TD, Bray GA i wsp. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
133. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci.* 1993 Aug; 306(2): 117-123.
134. Wolf A, Narkiewicz K. Bezdech senny jako istotny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w zespole metabolicznym i otyłości. Mamcarz A (red.) *Zespół metaboliczny.* Medical Education Sp. Z o.o. Warszawa 2008; 409-424.

135. Małyszko J. Zespół metaboliczny a nerki. Mamcarz A (red.) Zespół metaboliczny. Medical Education Sp. Z o.o. Warszawa 2008; 433-448.
136. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. Arch Intern Med. 1986 Jun; 146(6): 1105-1109.
137. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. Kidney Int. 2004 May; 65(5): 1870-1876.
138. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med. 2006 Jan 3; 144(1): 21-28.
139. Finkelstein J, Joshi A, Hise MK. Association of physical activity and renal function in subjects with and without metabolic syndrome: a review of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Am J Kidney Dis. 2006 Sep; 48(3): 372-382.
140. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, He J. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. J Am Soc Nephrol. 2003 Feb; 14(2): 469-477.
141. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. Lancet 1982 Dec 11; 2(8311): 1309-1311.
142. Soszka A, Rydzewska G. Otyłość – zespół metaboliczny okiem gastrologa. Mamcarz A (red.) Zespół metaboliczny. Medical Education Sp. Z o.o. Warszawa 2008; 493-502.
143. Suba Z, Ujpál M. Correlations of insulin resistance and neoplasms. Magy Onkol. 2006; 50(2): 127-135.
144. Niebisz AB, Karnafel W. Zespół metaboliczny, cukrzyca, otyłość a onkogeneza. Mamcarz A (red.) Zespół metaboliczny. Medical Education Sp. Z o.o. Warszawa 2008; 579-586.
145. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. JAMA 1996; 275: 1571-1576.
146. Januszewicz W, Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze- rys historyczny. Nadciśnienie tętnicze 2007; 11 (4): 350-356.
147. Erdine S, Ari O, Zanchetti A, Cifkova R, Fagard R, Kjeldsen S, Mancia G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, Staessen J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. ESH-ESC guidelines for the management of hypertension. Herz. 2006 Jun; 31(4): 331-338.

148. Verdecchia P, Angeli F. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the weapons are ready. *Rev Esp Cardiol.* 2003 Sep; 56(9): 843-847.
149. Program Pol-MONICA bis Warszawa. Stan zdrowia ludności Warszawy w roku 2001. Instytut Kardiologii, Warszawa 2002.
150. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998. *Hypertension* 2001 Oct; 38(4): 827-832.
151. Januszewicz A. Nadciśnienie pierwotne. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002; 93-96.
152. Januszewicz A. Patogeneza nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002; 17-43.
153. Gaciąg Z. Nowe poglądy na patogenezę nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze* 2000; 4(1): 53-58.
154. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998 Jan; 31(1 Pt 2): 409-414.
155. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol.* 1997 Mar; 272(3 Pt 2): F333-8.
156. Wocial B, Ignatowska-Switalska H, Pruszczyk P, Jedrusik P, Januszewicz A, Lapinski M, Januszewicz W, Zukowska-Grojec Z. Plasma neuropeptide Y and catecholamines in women and men with essential hypertension. *Blood Press.* 1995 May; 4(3): 143-147.
157. Gout J, Sarafian D, Tirard J, Blondet A, Vigier M, Rajas F, Mithieux G, Begeot M, Naville D. Leptin infusion and obesity in mouse cause alterations in the hypothalamic melanocortin system. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Aug; 16(8): 1763-1769.
158. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997 Dec; 46(12): 2040-2043.
159. Casto RM, VanNess JM, Overton JM. Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci Lett.* 1998 Apr 17; 246(1): 29-32.
160. Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y, Shimamoto K. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1997 Oct; 10(10 Pt 1): 1171-1174.
161. Masuo K, Mikami H, Itoh M, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens Res.* 2000 Jul; 23(4): 303-310.

162. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Kyriaki DK, Chronakis EV, Anastasiadis G, Triposkiadis FK, Kyriakidis MK Elevated plasma immunoreactive leptin levels preexist in healthy offspring of patients with essential hypertension. *Am Heart J.* 1999 Nov; 138(5 Pt 1): 922-925.
163. Narkiewicz K, Somers VK, 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 Feb; 17(2): 245-249.
164. Takekoshi K, Motooka M, Isobe K, Nomura F, Manmoku T, Ishii K, Nakai T. Leptin directly stimulates catecholamine secretion and synthesis in cultured porcine adrenal medullary chromaffin cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Aug 2; 261(2): 426-431.
165. Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res.* 1998 Nov 16; 83(10): 1059-1066.
166. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, García-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998 Sep 11; 281(5383): 1683-1686.
167. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* 2002 Aug; 103(2): 137-142.
168. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002 Jun; 25(6): 971-976.
169. Cedrowska-Demkow I, Januszewicz A, Prejbisz A, Pęgowska-Chwała B, Kabat M, Puciłowska-Jankowska B, Janas J, Hoffman P, Kuśmierczyk-Droszcz B, Januszewicz M, Michałowska I, Zieliński T, Pęczkowska M, Dzielińska Z. Stężenie adiponektyny w osoczu a wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie tętnicze* 2007; 11(3): 205-214.
170. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003 Jul; 42(1): 76-81.
171. Patel JV, Lim HS, Hughes EA, Lip GY. Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? *J Hum Hypertens.* 2007 Jan; 21(1):1-4.

172. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press.* 2004; 13(4): 236-242.
173. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Yilmaz MI, Erdem G, Erturk H, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T. Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007 Feb; 21(2): 173-175.
174. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug; 86(8): 3574-3578.
175. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Circulation. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. *The Bogalusa Heart Study* 1996 Jan 1; 93(1): 54-59.
176. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9; 160(18): 2847-2853.
177. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med.* 1998 Jan 15; 128(2): 81-88.
178. Toft I, Bønaa KH, Jenssen T. Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension* 1998 Jul; 32(1): 115-122.
179. Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyssönen K. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. *The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study.* *Am J Epidemiol.* 1998 Sep 1; 148(5): 445-451.
180. Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, Masuda A, Nakagawa M, Iimura O. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994 Jan; 23(1 Suppl): I29-33.
181. Capaldo B, Lembo G, Napoli R, Rendina V, Albano G, Saccà L, Trimarco B. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism* 1991 Dec; 40(12):1320-1322.
182. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med.* 1990 Jan 25; 322(4): 223-228.

183. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliott HL, Connell JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000 Jan; 35(1 Pt 2): 507-511.
184. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. *Hypertension* 2004 Jan; 43(1): 36-40.
185. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000 Jul 4; 102(1): 42-47.
186. Nickenig G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998 Dec 1; 98(22): 2453-2460.
187. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2000 Jun; 13(6 Pt 2): 99S-105S.
188. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens.* 2002 Mar; 20(3): 509-517.
189. Hall JE, Brands MW, Zappe DH, Dixon WN, Mizelle HL, Reinhart GA, Hildebrandt DA. Hemodynamic and renal responses to chronic hyperinsulinemia in obese, insulin-resistant dogs. *Hypertension* 1995 May; 25(5): 994-1002.
190. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999 Jan; 33(1 Pt 2): 537-541.
191. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Aug; 75(2): 508-513.
192. Langford HG, Stamler J, Wassertheil-Smoller S, Prineas RJ. All-cause mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program: findings for the whole cohort and for persons with less severe hypertension, with and without other traits related to risk of mortality. *Prog Cardiovasc Dis.* 1986 Nov-Dec; 29(3 Suppl 1): 29-54.
193. Sader S., Nian M., Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 644-646.
194. Galletti F, Barbato A, Versiero M, Iacone R, Russo O, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinaro E, della Valle E, Strazzullo P. Circulating leptin levels predict the development of

metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J Hypertens*. 2007 Aug; 25(8): 1671-1677.

195. Gural J, Widecka J, Widecka K, Widecka K. Wpływ leptyny na wybrane wskaźniki kliniczne i biochemiczne u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006, 10 (4): 251-258.

196. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, Bloom S, Stevenson JC. Hyperleptynemia as component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Jun; 18(6): 928-933.

197. Hodge AM, Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius--a factor analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Jan; 25(1): 126-131.

198. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med*. 1995 Sep; 1(9): 953-956.

199. Funahashi T, Shimomura I, Hiraoka H, Arai T, Takahashi M, Nakamura T, Nozaki S, Yamashita S, Takemura K, Tokunaga K, et al. Enhanced expression of rat obese (ob) gene in adipose tissues of ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Jun 15; 211(2): 469-475.

200. Liu ZJ, Bian J, Liu J, Endoh A. Obesity reduced the gene expressions of leptin receptors in hypothalamus and liver. *Horm Metab Res*. 2007 Jul; 39(7): 489-494.

201. Baskin DG, Seeley RJ, Kuijper JL, Lok S, Weigle DS, Erickson JC, Palmiter RD, Schwartz MW. Increased expression of mRNA for the long form of the leptin receptor in the hypothalamus is associated with leptin hypersensitivity and fasting. *Diabetes* 1998 Apr; 47(4): 538-543.

202. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995 Jul 28; 269(5223): 546-549.

203. Tanizawa Y, Okuya S, Ishihara H, Asano T, Yada T, Oka Y. Direct stimulation of basal insulin secretion by physiological concentrations of leptin in pancreatic beta cells. *Endocrinology* 1997 Oct; 138(10): 4513-4516.

204. Shimizu H, Ohtani K, Tsuchiya T, Takahashi H, Uehara Y, Sato N, Mori M. Leptin stimulates insulin secretion and synthesis in HIT-T 15 cells. *Peptides* 1997; 18(8): 1263-1266.

205. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997 Feb; 46(2): 313-316.

206. Leclercq-Meyer V, Malaisse WJ. Failure of human and mouse leptin to affect insulin, glucagon and somatostatin secretion by the perfused rat pancreas at physiological glucose concentration. *Mol Cell Endocrinol.* 1998 Jun 25; 141(1-2): 111-118.
207. Mizuno A, Murakami T, Otani S, Kuwajima M, Shima K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology* 1998 Sep; 139(9): 3863-2870.
208. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Jul 16; 224(2): 522-527.
209. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Nov; 14(9): 398-403.
210. Ruderman NB, Cacicedo JM, Itani S, Yagihashi N, Saha AK, Ye JM, Chen K, Zou M, Carling D, Boden G, Cohen RA, Keaney J, Kraegen EW, Ido Y. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2003 Feb; 31(Pt 1): 202-206.
211. Wang J., Liu R., Hawkins M., Barzilai N., Rossatti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; Jun 18; 393 (6686): 684-688.
212. McClain DA, Alexander T, Cooksey R, Considine R. Hexosamine stimulate leptin production in transgenic mice. *Endocrinol.* 2000; 141(6): 1999-2002.
213. Emilsson V., O'Dowd J., Nolan A., Cawthorne M. Hexosamines and nutrient excess induce leptin production and leptin receptor activation in pancreatic islets and clonal beta-cells. *Endocrinology* 2001; 142(10): 4414-4419.
214. Adamczak M, Kokot F, Wiecek AW. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000 Aug; 14(8): 503-509.
215. Kaplan NM. *Nadcisnienie Tętnicze.* Wyd.I. Witkowska M. (Red) wydawnictwo Medyczne Urban & Partner. Wrocław 1999: 49-52.
216. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May; 86(5): 1930-1935.
217. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004 Jun; 43(6): 1318-1323.

218. Santaniemi M, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2006 Nov; 155(5):745-750.
219. Brooks NL, Moore KS, Clark RD, Perfetti MT, Trent CM, Combs TP. Do low levels of circulating adiponectin represent a biomarker or just another risk factor for the metabolic syndrome? *Diabetes Obes Metab*. 2007 May; 9(3): 246-258.
220. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2003 Sep; 5(5): 349-353.
221. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentration of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000 Jun; 20(6): 1595-1599.
222. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb; 89(2): 447-452.
223. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, Krukowska A, Kinalska I, Górska M. Plasma adiponectin concentration and tumor necrosis factor-alpha system activity in lean non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2006 Feb; 154(2): 319-324.
224. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003 Jan 18; 361(9353): 226-228.
225. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Mar; 13(2):84-89.
226. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 13; 98(4): 2005-2010.
227. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Jan 25; 290(3): 1084-1089.
228. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005 Nov; 54(11): 1472-1479.

229. Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, Reaven PD. Plasma adiponectin concentrations do not increase in association with moderate weight loss in insulin-resistant, obese women. *Metabolism* 2004 Mar; 53(3): 280-283.
230. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, Jäschke W, Patsch JR, Tilg H. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. *J Intern Med.* 2005 Sep; 258(3): 274-280.
231. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Does adiponectin explain the lower insulin sensitivity and hyperinsulinemia of African-American children? *Pediatr Diabetes* 2005 Jun; 6(2): 100-102.
232. Zhou H, Song X, Briggs M, Violand B, Salsgiver W, Gulve EA, Luo Y. Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Dec 16; 338(2): 793-799.
233. Miczke A, Szulińska M, Bogdański P, Pupek-Musialik D. Czy istnieje zależność między stężeniem adiponektyny a elementami zespołu metabolicznego? *Po Merk Lek* 2006 Aug XXI 122: 170-172.
234. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun; 87(6): 2764-2769.
235. Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patanè G, Vigneri R, Frittitta L. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2665-2671.
236. Owecki M, Miczke A, Pupek-Musialik D, Bryll W, Cymerys M, Nikisch E, Sowiński J. Serum adiponectin concentrations and their relationship with plasma lipids in obese diabetic and non-diabetic Caucasians. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 Dec; 28(6): 901-907.
237. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18; 356(3): 213-215.
238. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005 Jan; 45(1): 9-14.
239. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Hibuse T, Ryo M, Nishizawa H, Maeda N, Maeda K, Shibata R, Walsh K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006 Jun; 47(6): 1108-1116.
240. Yilmaz MI, Sonmez A, Kilic S, Celik T, Bingol N, Pinar M, Mumcuoglu T, Ozata M. The association of plasma adiponectin levels with hypertensive retinopathy. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb; 152(2): 233-240.

241. Ramos LF, Shintani A, Himmelfarb J, Ikizler TA. Determinants of plasma adiponectin levels in nondiabetic subjects with moderate to severe chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2009 May; 19(3): 197-203.
242. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42: 231–234.
243. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte - derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000 Feb; 32(2): 47-50.
244. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine- inducible enhancers. *FASEB J.* 1995 Jul; 9(10): 899-909.
245. Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze. *Medycyna Praktyczna.* Kraków 2004. Więcek A, Chudek J. Adiponektyna. 295-297.
246. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001; 507(2): 142–146.
247. Jones BH, Standridge MK, Taylor JW, Moustaid N. Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Am J Physiol.* 1997; 273: R236–R242.
248. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.* 2001; 15: 2727–2729.
249. Pupek-Musialik D, Bogdański P. Rola adiponektyny i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. *Postępy Nauk Medycznych* 2004; 4: 12-19.
250. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1578-1581.

251. Klöting N, Klöning I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 332 (4): 1070-1072.
252. MacLaren., Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 preadipocytes and adipocytes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9: 490-497.
253. Skoczylas A, Świt M. Znaczenie wisfatyny w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z otyłością trzewną. *Czynniki Ryzyka* 2008; 2(56): 3-9.
254. Suter PM, Locher R, Häsler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens.* 1998 Nov;11(11 Pt 1): 1305-1311.
255. Canatan H, Bakan I, Akbulut M, Baydas G, Halifeoglu I, Gursu MF. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr Res.* 2004 Feb; 30(1): 95-105.
256. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, Cieplak J. Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? *Kidney Blood Press Res.* 1999; 22(3): 154-160.
257. Stejskal D, Růžicka V, Horalík D, Jedelský L, Bartek J, Oral I. Leptinemia in individuals with hypertension. *Vnitr Lek.* 1999 Apr; 45(4): 206-209.
258. Hirose H, Saito I, Kawai T, Tsujioka M, Kawabe H, Saruta T. Relationships between baseline serum leptin levels and 2-year changes in body mass index, blood pressure and metabolic parameters in Japanese male adolescents and middle-aged men. *Clin Sci (Lond).* 2001 Feb; 100(2): 145-150.
259. Jołda-Mydłowska B, Przewłocka-Kosmala M, Zyśko D, Gajek J, Mazurek W. The leptin concentration in patients with primary arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2006 Jan; 115(1): 18-22.
260. Dutkiewicz-Raczkowska M, Wocial B, Ignatowska-Świtalska H, Berent H, Kuch-Wocial A, Kuczyńska K, Kostrubiec M. 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? *Art Hypertens* 2002; 6(2): 91-97.
261. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Choe I, Winnicki M, Palatini P, Sivitz WI, Somers VK. Leptin interacts with heart rate but not sympathetic nerve traffic in healthy male subjects. *J Hypertens.* 2001 Jun; 19(6): 1089-1094.
262. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997 Dec; 46(12): 2040-2043.

263. Matsumura K, Abe I, Tsuchihashi T, Fujishima M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 May; 278(5): R1314-1320.
264. Mark AL, Shaffer RA, Correia ML, Morgan DA, Sigmund CD, Haynes WG. Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. *J Hypertens.* 1999 Dec; 17(12 Pt 2): 1949-1953.
265. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest.* 1997 Jul 15; 100(2): 270-278.
266. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system *Hypertension* 2003 May; 41(5): 1072-1079.
267. Haynes WG. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000 Jun; 2(3): 311-318.
268. Shek EW, Kim PK, Hall JE. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension. *Fed Proc.* 1999; 13: A780.
269. Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I. Central cardiovascular action of neuropeptide Y in conscious rabbits. *Hypertension* 2000 Dec; 36(6): 1040-1044.
270. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin. *J Neurosci.* 2003 Jul 9; 23(14): 5998-6004.
271. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG: Identification of target of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest.* 1996; 98: 1101-1106.
272. Wang Q, Bing C, Al-Barazanji K, Mossakowaska DE, Wang X-M, McBay DL, Neville WA, Tadayon M, Pickavance L, Dryden S, Thomas MEA, McHale MT, Gloyer IS, Wilson S, Buckingham R, Arch JRS, Trayhurn P, Williams G: Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 1997; 46: 335-341.
273. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Sivitz WI, Mark AL. Interaction between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 33: 542-547.
274. Kuo JJ, Silva AA, Hall JE. Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *Hypertension* 2003; 41: 768-774.
275. Kuo JJ, da Silva AA, Tallam LS, Hall JE. Role of adrenergic activity in pressor responses to chronic melanocortin receptor activation. *Hypertension* 2004; 43: 370-377.

276. Silva AA, Kuo JJ, Hall JE. Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 2004; 43: 1312–1317.
277. Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Liu J, Hall JE. Does obesity induce resistance to the long-term cardiovascular and metabolic actions of melanocortin 3/4 receptor activation? *Hypertension*, 2006; 47: 259–264.
278. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci*. 2001 Jun; 47(3): 141-150.
279. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res*. 2002 Apr 5; 90(6): 711-718.
280. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, Gentile MT, Fratta L, Trimarco V, Trimarco B, Lembo G. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002 Jan; 51(1): 168-173.
281. Jackson EK, Herzer WA. A comparison of the natriuretic/diuretic effects of rat vs. human leptin in the rat. *Am J Physiol*. 1999 Nov; 277(5 Pt 2): F761-765.
282. Villarreal D, Reams G, Freeman RH. Effects of renal denervation on the sodium excretory actions of leptin in hypertensive rats. *Kidney Int*. 2000 Sep; 58(3): 989-994.
283. Uckaya G, Ozata M, Sonmez A, Kinalp C, Eyileten T, Bingol N, Koc B, Kocabalkan F, Ozdemir IC. Is leptin associated with hypertensive retinopathy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb; 85(2): 683-687.
284. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, D'Errico A, Marfella R, Carella C, de Divitiis O, Varricchio M. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am J Hypertens*. 2001 Feb; 14(2): 114-120.
285. Pladevall M, Williams K, Guyer H, Sadurní J, Falces C, Ribes A, Paré C, Brotons C, Gabriel R, Serrano-Ríos M, Haffner S. The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study. *J Hypertens*. 2003 Aug; 21(8): 1467-1473.
286. Malmqvist K, Ohman KP, Lind L, Nyström F, Kahan T. Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *J Intern Med*. 2002 Nov; 252(5): 430-439.

287. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Agren A, Johansson L, Weinehall L, Olsson T. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med.* 2004 Aug; 256(2): 128-136.
288. Söderberg S, Ahrén B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, Olsson T. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med.* 1999 Oct; 246(4): 409-418.
289. Papadopoulos DP, Makris TK, Perrea D, Papazachou O, Daskalaki M, Sanidas E, Votteas V. Adiponectin--insulin and resistin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *Blood Press.* 2008; 17(1): 50-54.
290. Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, Poulakou M, Stavroulakis G, Hatzizacharias AN, Perrea D, Votteas VV. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005 Dec; 7(12): 729-733.
291. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol.* 2002 Sep-Oct;15(5): 507-511.
292. Cendrowska-Demkow I, Januszewicz A, Prejbisz A, Pręgowska-Chwała B, Kabat M, Puciłowska-Jankowska B, Janas J, Hoffman P, Kuśmierczyk-Droszcz B, Januszewicz M, Michałowska I, Zieliński T, Pęczkowska M, Dzielińska Z. Stężenie adiponektyny w osoczu a wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem pierwotnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; (11)3: 205-214.
293. Kawano T, Saito T, Yasu T, Saito T, Nakamura T, Namai K, Tamemoto H, Kawakami M, Saito M, Ishikawa SE. Close association of hypoadiponectinemia with arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease. *Metabolism* 2005 May; 54(5): 653-656.
294. Kowalska I, Straczkowski M, Nikołajuk A, Kinalska I, Górka M, Prokop J, Bachórzewska-Gajewska H, Musiał W. Plasma adiponectin and E-selectin concentrations in patients with coronary heart disease and newly diagnosed disturbances of glucose metabolism. *Adv Med Sci.* 2006; 51: 94-97.
295. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002 Jul 19; 277(29): 25863-25866.
296. Shioji K, Moriguchi A, Moriwaki S, Manabe K, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Hypoadiponectinemia implies the development of atherosclerosis in carotid and coronary arteries. *J Cardiol.* 2005 Sep; 46(3): 105-112.

297. Tanida M, Shen J, Horii Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Sawai H, Fukuda Y, Matsuzawa Y, Nagai K. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Mar; 232(3): 390-397.
298. Nowak Ł, Adamczak M, Wiecek A. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005 Nov; 18(11): 1470-1475.
299. Zozulińska-Ziółkiewicz D, Uruska A. Insulinooporność-cel terapii w zespole metabolicznym. Mamczarz A (red). *Zespół Metaboliczny*. Medical Education Sp. Z o.o., Warszawa 2008; Rozdz.7: 79-88.
300. Despre's J.P. Rozmieszczenie tłuszczu w ustroju a ryzyko schorzeń układu krążenia: znaczenie tkanki tłuszczowej trzewnej. *Medicographia* 1995; 2: 9–13.
301. Zasadzińska G, Chiżyński K. Zespół polimetaboliczny. Część II: Insulinooporność i hiperinsulinemia jako czynniki ryzyka miażdżycy. Rola insulinooporności i hiperinsulinemii w otyłości. Rola insulinooporności i hiperinsulinemii w upośledzeniu tolerancji glukozy i cukrzycy. Czy insulinooporność jest uwarunkowana tylko genetycznie? *Forum Kardiologów* 2001, tom 6, nr 4: 187-189.
302. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J.Clin.Invest*. 2000; 106: 1771-1776.
303. Ye J, Kraegen T. Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. *Obes Rev*. 2008 Jan; 9(1): 30-34.
304. Popławska A, Szelachowska M, Bonenberg A, Kinalska I. Zespół metaboliczny. Kinalska I. (red.) *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności*. WIG PRESS 2005, Wydanie I. 167-182.
305. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med*. 2002 Sep; 19(9): 724-729.
306. Krief S, Lönnqvist F, Raimbault S, Baude B, Van Spronsen A, Arner P, Strosberg AD, Ricquier D, Emorine LJ. Tissue distribution of beta 3 adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest*. 1993 Jan; 91(1): 344-349.
307. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, Cisternino M, Larizza D. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jun; 68(6): 868-872.
308. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, Cisternino M, Larizza D. Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. *Arch Med Res*. 2008 Nov; 39(8): 803-808.

309. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Sholinsky P, Bergman R, Saad MF, Hamman RF. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996 Nov; 45(11): 1547-1555.
310. Szulińska M, Pupek-Musialik D, Bogdański P, Miczke A, Bryl W. Ocena insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u pacjentów z otyłością prostą. *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii* 2006, tom 2, nr 1: 5–11.
311. Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M, Farinero E, Lacone R, Russo O, Russo P, Mancini M, Strazzullo P. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti Heart Study. *Am J Hypertens*. 2002 Sep; 15(9): 780-786.
312. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2006 Jul; 116(7): 1813-1822.
313. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, Cline GW, Befroy D, Zeman L, Kahn BB, Papademetris X, Rothman DL, Shulman GI. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jul 31; 104(31): 12587-12594.
314. Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E, Kim KH, Sul HS. Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*. 2004 Nov 5; 279(45): 47066-47075.
315. Foley JE. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992 Jun; 15(6): 773-84.
316. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med*. 1974 Oct; 57(4): 551-560.
317. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol*. 1997 Jun; 8(3): 146-153.
318. Ginsberg HN. REVIEW: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb; 91(2): 383-392.
319. Stein E, Kushner H, Gidding S, Falkner B. Plasma lipid concentrations in nondiabetic African American adults: associations with insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2007 Jul; 56(7): 954-960.
320. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 18; 139(10): 802-809.

321. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004 May; 53(5): 1195-1200.
322. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol.* 2005 Aug 1; 96(3): 399-404.
323. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996 Jan 1; 93(1): 54-59.
324. Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT. Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1998 Aug; 32(2): 243-248.
325. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2001 Jun; 14(6 Pt 2): 103S-115S.
326. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999 Jan; 33(1 Pt 2): 537-541.
327. Kronenberg F, Rich SS, Sholinsky P, Arnett DK, Province ME, Myers RH, Eckfeldt JH, Williams RR, Hunt SC. Insulin and hypertension in the NHLBI Family Heart Study: a sibpair approach to a controversial issue. *Am J Hypertens.* 2000 Mar; 13(3): 240-250.
328. Myśliwiec J, Krzętowski A. Oporność na insulinę a nadciśnienie tętnicze. Implikacje patogenetyczne i lecznicze. Kinalska I (red.) Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinoopornosci. WIG PRESS 2005, Wydanie I. 167-182; 183-198.
329. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest.* 1995 Jul; 96(1): 88-98.
330. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004 Nov; 53(11): 2735-2740.
331. Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T. Molecular mechanisms of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004 Mar; 4(1): 1-11.
332. Landsberg L, Young JB. Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med.* 1978 Jun 8; 298(23): 1295-1301.

333. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997 Mar; 29(3): 700-705.
334. Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L. Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr.* 1993 Aug; 58(2): 129-136.
335. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997 Oct; 46(10): 1594-1600.
336. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000 Mar; 35(3): 807-813.
337. McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 19; 91(12A): 30H-37H.
338. Giner V, Coca A, de la Sierra A. Increased insulin resistance in salt sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001 Jul; 15(7): 481-485.
339. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Abbasi M, Nakhjavani M, Novin L, Esteghamati AR. HOMA-estimated insulin resistance is associated with hypertension in Iranian diabetic and non-diabetic subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Jul; 30(5): 297-307.
340. Iimura O. Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 1996 Jun; 19 Suppl 1:S1-8.