

Parametry płytkowe a zaburzenia metaboliczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Platelet parameters and metabolic disorders in patients with arterial hypertension

Paweł Rozbicki,^{1,2} Paweł Krzesiński,² Katarzyna Piotrowicz,² Wiesław Piechota,³ Alicja Rączka,³ Grzegorz Gielerak,² Andrzej Skrobowski²

¹ Wydział Wojskowo-Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; dziekan: prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

² Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Skrobowski

³ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka Woźniak-Kosek

Streszczenie. Wstęp. Nadciśnienie tętnicze (NT) często współistnieje z zaburzeniami metabolicznymi, wzmożoną aktywnością zapalną i prozakrzepową, a także zwiększonym wytwarzaniem adipocytokin. Średnia objętość płytek krwi (MPV) oraz stosunek średniej objętości płytek do ich liczby (MPV/PLT) wykazują związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cel. Ocena związku między parametrami płytkowymi a wykładnikami zaburzeń kardiometabolicznych u chorych z NT. Metody. U 137 pacjentów (94 mężczyzn; średni wiek 44,9 lat) z nieleczonym NT uwzględniając płeć, oceniono związek morfologicznych parametrów płytkowych (MPV, PLT, MPV/PLT) między innymi ze stężeniem glukozy na czczo, cholesterolu frakcji HDL, LDL, triglicerydów (TG), kreatyniny i rezystyny. Wyniki. Nie zaobserwowano istotnych różnic między płciami w zakresie wartości średnich parametrów płytkowych. Jedynie u kobiet MPV i MPV/PLT korelowały istotnie ze stężeniem rezystyny (odpowiednio: $R=0,43$; $p=0,005$; $R=0,39$; $p=0,011$), kreatyniny ($R=0,40$; $p=0,007$; $R=0,48$; $p=0,001$) oraz HDL (tylko MPV/PLT: $R=-0,32$; $p=0,039$). U mężczyzn nie stwierdzono istotnych powiązań analizowanych parametrów. Wnioski. U kobiet z NT parametry płytkowe wykazują związek z wybranymi wskaźnikami zaburzeń kardiometabolicznych, co może mieć znaczenie patofizjologiczne. Wartość kliniczna tych obserwacji wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: rezystyna, nadciśnienie tętnicze, płytki krwi, ryzyko sercowo-naczyniowe

Abstract. Introduction. Arterial hypertension (AH) frequently coexists with metabolic disorders, activated inflammatory and thrombogenic state, as well as increased secretion of adipokines. Mean platelet volume (MPV) and its ratio to platelet count (MPV/PLT) revealed to be related to cardiovascular risk. Aim. The evaluation of correlation between platelet parameters and laboratory indices of cardiometabolic disorders in hypertensives. Methods. In 137 subjects (94 males, mean age 44.9 years) with untreated AH the correlations of platelet parameters (MPV, PLT, MPV/PLT) with concentration of, among others, the following analytes: fasting glucose, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, creatinine and resistin were assessed, with special regard to gender. Results. There were no significant differences in mean values of platelet parameters between males and females. In females, MPV and MPV/PLT were significantly correlated with concentration of resistin ($R=0.43$; $p=0.005$; $R=0.39$; $p=0.011$, respectively), creatinine ($R=0.40$; $p=0.007$; $R=0.48$; $p=0.001$) and HDL-C (only for MPV/PLT: $R=-0.32$; $p=0.039$). No such significant relations were observed in males. Conclusions. In hypertensive females the platelet parameters are associated with some cardiometabolic disorder indicators, that can be pathophysiologically relevant and should be further investigated.

Key words: resistin, arterial hypertension, platelets, cardiovascular risk

Nadesłano: 28.02.2017. Przyjęto do druku: 22.05.2017

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2017; 95 (3): 264–268

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

Paweł Rozbicki

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel./faks: +48 22 810 80 89

e-mail: pkrzesinski@wim.mil.pl

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (NT) to choroba, która wiąże się z szeregiem zaburzeń metabolicznych, przewlekłą aktywacją procesu zapalnego oraz zwiększonym ryzykiem prozakrzepowym. Zjawiska te mogą się przyczyniać do wystąpienia powikłań narządowych NT i sprzyjają przyspieszonemu postępowi chorób współistniejących [1,2], dlatego wciąż poszukuje się markerów niekorzystnych zjawisk patofizjologicznych związanych z NT.

W ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę płytek krwi (*platelet count* – PLT) w procesach ogólnoustrojowych związanych z zaburzeniami funkcji układu sercowo-naczyniowego. Dysfunkcja śródbłonna i przewlekły stan zapalny w obrębie ściany naczyń wiążą się z sekrecją cytokin pobudzających trombocyty. Średnia objętość trombocytów (*mean platelet volume* – MPV) oraz stosunek MPV do ich liczby w jednostce objętości krwi (MPV/PLT) wykazują związek z aktywacją zapalną, m.in. z IL-3 i IL-6. Może to wskazywać na ich związek z funkcją makrofagów, które odgrywają istotną rolę w produkcji aktywnych metabolicznie związków, w tym rezystyny, adipocytokiny biorącej udział w szeregu procesów związanych z funkcją układu sercowo-naczyniowego [3-6].

Dotychczasowe badania parametrów płytkowych jako markerów stanu zapalnego dotyczyły głównie chorób gastroenterologicznych [7], laryngologicznych [8] i dermatologicznych [9]. Istnieją również doniesienia wskazujące na ich znaczenie rokownicze w wybranych grupach pacjentów kardiologicznych [6].

Słuszne wydaje się zatem poszukiwanie związków parametrów płytkowych z uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a także z nowymi wskaźnikami biochemicznymi zaburzeń kardiometabolicznych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena korelacji między parametrami płytkowymi a wybranymi wykładnikami zaburzeń kardiometabolicznych u pacjentów z NT.

Materiały i metody

Analizę przeprowadzono w grupie 137 pacjentów (średni wiek $44,9 \pm 10,4$ roku) z NT definiowanym jako podwyższone ciśnienie krwi (BP) od przynajmniej 3 miesięcy, których szczegółową charakterystykę kliniczną przedstawiono w tabeli 1. Kryteria wyłączenia stanowiły:

- potwierdzone wtórne NT,
- potwierdzona przewlekła niewydolność nerek (GFR < 60 ml/min/1,73m² wg wzoru MDRD),
- inne ciężkie choroby współistniejące: skurczowa niewydolność serca, kardiomiopatia, istotne zaburzenia rytmu serca, istotna wada zastawkowa, przewlekła

Tabela 1. Ogólna charakterystyka badanej grupy
Table 1. Basic characteristics of the study group

	n (137)
wiek (lata), średnia \pm SD	44,9 \pm 10,4
mężczyźni, n (%)	94 (68,6%)
SBP (mm Hg), średnia \pm SD	141 \pm 13
DBP (mm Hg), średnia \pm SD	90 \pm 9
HR (bpm), średnia \pm SD	73,5 \pm 10,7
BMI (kg/m ²), średnia \pm SD	29 \pm 4,27
kreatynina (mg/dl), średnia \pm SD	0,84 \pm 0,16
eGFR (ml/min/1,73 m ²), średnia \pm SD	100 \pm 18,9
MPV (fl), średnia \pm SD	9,29 \pm 1,00
PLT (10 ³ /mm ³), średnia \pm SD	229,5 \pm 53,4
MPV/PLT (-), średnia \pm SD	0,044 \pm 0,001
rezystyna (ng/ml), średnia \pm SD	9,42 \pm 3,69
TC (mg/dl), średnia \pm SD	223,9 \pm 39,6
HDL (mg/dl), średnia \pm SD	57,7 \pm 18,6
LDL (mg/dl), średnia \pm SD	145,1 \pm 34,1
TG (mg/dl), średnia \pm SD	158,2 \pm 78,4
FG (mg/dl), średnia \pm SD	98,6 \pm 11,3

BMI – wskaźnik masy ciała, DBP – ciśnienie rozkurczowe, eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego obliczony ze wzoru MDRD, FG – glukoza na czczo, HDL – lipoproteiny frakcji dużej gęstości, HR – częstotliwość rytmu serca, LDL – lipoproteiny frakcji małej gęstości, MPV – średnia objętość płytek krwi, PLT – ilość płytek krwi, SBP – ciśnienie skurczowe, TC – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy

- obturacyjna choroba płuc, cukrzyca wcześniej wykryta, polineuropatia, choroby naczyń obwodowych,
- wiek < 18 lat i > 75 lat,
- wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) > 40 kg/m²,
- choroby psychiczne uniemożliwiające pełną współpracę z badaniem,
- rytm serca inny niż zatokowy (w tym m.in. stała stymulacja serca).

Osobom przyjmującym leki hipotensyjne zalecano ich odstawienie na minimum 7 dni przed hospitalizacją. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyki Wojskowego Instytutu Medycznego (zgoda nr 21/WIM/2011), a każdy uczestnik wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt został zarejestrowany w bazie ClinicalTrials.gov (NCT01996085).

Badanie kliniczne przeprowadzono ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu dotyczącego czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak wiek, płeć, palenie tytoniu, wywiad rodzinny dotyczący chorób układu sercowo-naczyniowego, pomiaru ciśnienia skurczowego (*systolic blood pressure* – SBP) i rozkurczowego

(diastolic blood pressure – SBP) oraz czynników konstytucyjnych (wzrost, masa ciała, BMI, obwód talii).

Badania laboratoryjne wykonano z krwi żyłnej obwodowej pobranej na czczo w godzinach porannych (7.30–8.30). Analizie poddano stężenie: kreatyniny, glukozy na czczo (*fasting glucose* – FG), cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), frakcji lipoprotein o małej (*low density lipoproteins* – LDL) oraz dużej gęstości (*high density lipoproteins* – HDL), triglicerydów (*triglycerides* – TG), a także rezystyny (oznaczenie z wykorzystaniem zestawu Human Resistin Immunoassay Quantikine® ELISA, R&D Systems). Wartość szacunkowego przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) obliczono ze wzoru MDRD. W analizie rozbiórki morfologicznej krwi uwzględniono następujące parametry płytek krwi: PLT, MPV i stosunek MPV/PLT.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania Microsoft Office Excel 2010 oraz Statistica 7.0 (StatSoft Inc.). Normalność rozkładu zmienionych oceniono metodą wzrokową oraz testem Kołmogorowa-Smirnowa. Korelacje liniowe określono na podstawie współczynnika korelacji Pearsona oraz współczynnika korelacji rang Spearmana. Porównania w podgrupach (oddzielnie mężczyzn i kobiet) dokonano za pomocą testów t-Studenta oraz U-Manna Whitneya. Za znamienne statystycznie uznano $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystyka podstawowa grupy

W badanej grupie, w istotnym odsetku z nadwagą i otyłością, dominowali mężczyźni (tab. 1.). Zwraca uwagę również zwiększone stężenie TC oraz TG, wskazujące na istotne rozpowszechnienie zaburzeń metabolicznych. Charakterystyka metaboliczna badanej grupy została szczegółowo omówiona w poprzedniej pracy naszego zespołu [2].

Korelacje w całej grupie

W analizie powiązania między parametrami płytkowymi a wybranymi wykładnikami zaburzeń metabolicznych w całej grupie nie stwierdzono korelacji istotnych statystycznie.

Korelacje w podgrupach kobiet i mężczyzn

Nie stwierdzono istotnych różnic związanych z płcią w zakresie wartości bezwzględnych parametrów płytkowych. Mężczyźni i kobiety charakteryzowali się zbliżoną liczbą płytek (PLT: $225,0 \pm 52,6$ vs $240,1 \pm 54,5$ $10^3/\text{mm}^3$; $p = 0,067$), ich objętością (MPV: $9,26 \pm 1,02$ vs $9,36 \pm 0,99$ fl; $p = 0,659$), a także wartością wskaźnika MPV/PLT ($0,044 \pm 0,013$ vs $0,042 \pm 0,222$; $p = 0,223$).

Tabela 2. Korelacje między parametrami płytkowymi a wybranymi wykładnikami zaburzeń metabolicznych w całej grupie
Table 2. Correlations between platelet parameters and several indicators of metabolic disorders in the whole group

korelacje MPV vs	R	P
wiek	0,08	0,328
SBP	0,05	0,505
DBP	0,07	0,403
BMI	0,06	0,535
kreatynina	0,07	0,448
eGFR	0,11	0,194
TC	0,12	0,164
HDL	0,11	0,207
LDL	0,06	0,498
TG	0,04	0,661
glukoza	0,07	0,452
rezystyna	0,11	0,213
korelacje MPV/PLT vs	R	P
wiek	0,02	0,801
SBP	0,01	0,985
DBP	0,07	0,403
BMI	0,06	0,461
kreatynina	0,14	0,100
eGFR	0,14	0,100
TC	0,08	0,383
HDL	0,02	0,812
LDL	0,01	0,896
TG	0,01	0,947
FG	0,10	0,243
rezystyna	0,07	0,447

BMI – wskaźnik masy ciała, DBP – ciśnienie rozkurczowe, eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego obliczony ze wzoru MDRD, FG – glukoza na czczo, HDL – lipoproteiny frakcji dużej gęstości, HR – częstotliwość rytmu serca, LDL – lipoproteiny frakcji małej gęstości, MPV – średnia objętość płytek krwi, p – współczynnik istotności, PLT – ilość płytek krwi, R – współczynnik korelacji, SBP – ciśnienie skurczowe, TC – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy

W odrębnej analizie dotyczącej związku między parametrami płytkowymi a wybranymi wykładnikami zaburzeń metabolicznych w podgrupach mężczyzn i kobiet ujawniono istotne różnice między płciowymi. Korelacje w podgrupie kobiet okazały się istotne statystycznie dla MPV z rezystyną ($R = 0,43$; $p = 0,005$), kreatyniną ($R = 0,40$; $p = 0,007$) i eGFR ($R = -0,33$; $p = 0,034$) oraz dla MPV/PLT ($R = 0,39$; $p = 0,011$) z rezystyną ($R = 0,39$; $p =$

Tabela 3. Korelacje między parametrami płytkowymi a wybranymi wykładnikami zaburzeń metabolicznych w podgrupach kobiet i mężczyzn
Table 3. Correlations between platelet parameters and several indicators of metabolic disorders in subgroups of males and females

korelacje MPV vs	kobiety		mężczyźni	
	R	p	R	p
wiek	0,18	0,237	0,06	0,581
SBP	0,08	0,620	0,06	0,551
DBP	0,11	0,476	0,11	0,269
BMI	0,14	0,383	0,05	0,635
kreatynina	0,40	0,007	0,05	0,618
eGFR	0,33	0,034	0,02	0,828
TC	0,2	0,192	0,10	0,323
HDL	0,27	0,077	0,06	0,557
LDL	0,02	0,881	0,09	0,403
TG	0,23	0,135	0,00	0,999
FG	0,03	0,872	0,10	0,340
rezystyna	0,43	0,005	0,02	0,857
korelacje MPV/PLT vs	kobiety		mężczyźni	
	R	p	R	p
wiek	0,10	0,506	0,04	0,703
SBP	0,14	0,373	0,08	0,432
DBP	0,19	0,227	0,02	0,830
BMI	0,04	0,813	0,04	0,704
kreatynina	0,48	0,001	0,03	0,787
eGFR	0,39	0,009	0,03	0,781
TC	0,17	0,280	0,09	0,393
HDL	0,32	0,039	0,17	0,116
LDL	0,03	0,827	0,1	0,358
TG	0,27	0,084	0,17	0,104
FG	0,16	0,309	0,01	0,905
rezystyna	0,39	0,011	0,05	0,645

BMI – indeks masy ciała, DBP – ciśnienie rozkurczowe, eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego obliczony wzorem MDRD, FG – glukoza na czczo, HDL – lipoproteiny frakcji dużej gęstości, HR – częstotliwość rytmu serca, LDL-C – lipoproteiny frakcji małej gęstości, MPV – średnia objętość płytek krwi, p – współczynnik istotności, PLT – ilość płytek krwi, R – współczynnik korelacji, SBP – ciśnienie skurczowe, TC – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy

0,011), kreatyniną (R = 0,48; p = 0,001), GFR (R = -0,39; p = 0,009) i HDL-C (R = -0,32; p = 0,039). W przypadku innych zmiennych oraz podgrupy mężczyzn nie stwierdzono istotnych korelacji (tab. 3.).

Omówienie

Przedstawione wyniki ujawniają nieznanne dotychczas powiązania patofizjologiczne u chorych z NT. Wskazują one na związek parametrów płytkowych z wybranymi zaburzeniami metabolicznymi oraz funkcją nerek, ale jedynie u kobiet. Nie zaobserwowano takich prawidłowości w podgrupie mężczyzn. Silny związek parametrów płytkowych z rezystyną stwierdzany u kobiet może sugerować jej udział w powiązaniu zaburzeń metabolicznych z funkcją płytek.

Z dotychczasowych doniesień naukowych wynika, że w populacji ogólnej większe wartości MPV są istotnym czynnikiem prognostycznym zarówno stabilnej choroby wieńcowej, jak i ostrego zespołu wieńcowego. Wykazany przez nas w podgrupie kobiet związek MPV ze stężeniem rezystyny, HDL-C oraz przesączaniem kłębuszkowym sugeruje, że płytki mogą brać udział w szeregu złożonych patomechanizmów związanych z NT i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [3-6,11]. Możliwym wytłumaczeniem powiązania parametrów płytkowych z rezystyną może być ich zależność od funkcji makrofagów. Produkują one bowiem zarówno czynniki zwiększające MPV (IL-6), jak i stężenie rezystyny [4,12]. Zwiększenie liczby MPV w przebiegu dysfunkcji nerek może być zaś związane z aktywacją procesów prozakrzepowych i stresem oksydacyjnym [13].

Otrzymane wyniki wskazują na różnice analizowanych interakcji pomiędzy mężczyznami i kobietami, sprzeczające się do braku w podgrupie mężczyzn korelacji obserwowanych u kobiet. Można domniemywać, że wynika to zarówno z międzyplciowych odmienności ogólnych, jak i ze zróżnicowania patomechanizmów związanych z NT. Zaobserwowano między innymi, że objętość trombocytów ma związek z przyjmowaniem środków antykoncepcyjnych i menstruacją [10]. Zjawisko to wymaga z pewnością dalszych badań w większych grupach chorych.

Przedstawione wyniki wskazują, że u kobiet parametry płytkowe mają związek z zaburzeniami metabolicznymi, w tym ze stężeniem rezystyny – diabetogennej adipocytokiny. Słuszne zatem wydaje się kontynuowanie badań nad ich wartością prognostyczną zarówno w przewidywaniu rozwoju powikłań NT (choroba wieńcowa, udar mózgu, choroba nerek), jak i zaburzeń metabolicznych (np. cukrzyca).

Ograniczenia

Ograniczeniem prezentowanej pracy jest mała grupa badana i brak równowagi liczebnej płci. Istotną wartość dodaną w kontekście otrzymanych wyników miałyby ocena hormonalna oraz uwzględnienie fazy cyklu miesięcznego, ale te dane nie były dostępne. Należy być

również świadomym, że prezentowane wyniki odnoszą się do osób z NT bez innych chorób współistniejących i z tego względu nie można ich uogólniać dla całej populacji chorych z NT.

Wnioski

U kobiet z niepowikłanym NT parametry płytkowe wykazują związek z wybranymi wskaźnikami zaburzeń metabolicznych i czynnościowych. Znaczenie kliniczne tych zależności wymaga dalszych badań w większych grupach chorych.

Finasowanie

Praca wykonana w ramach projektu statutowego WIM/MNiSW nr 335.

Piśmiennictwo

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Cardiol J*, 2013; 20: 605–611
2. Krześciński P, Gielera G, Stańczyk A, et al. What does impedance cardiography add more to the assessment of the left ventricular diastolic function in essential hypertension? *Pol Med J*, 2015; 234: 352–358
3. Tschöepe D, Roesen P, Esser J, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1991; 17: 433–438
4. Burstein S.A., Downs T., Friese P. et al. Thrombocytopoiesis in normal sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood*, 1992; 80: 420–428
5. Debili N., Massé J.M., Katz A, et al. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood*, 1993; 82: 84–95
6. Gawłita M, Wasilewski J, Osadnik T, et al. Mean platelet volume and platelet-large cell ratio as prognostic factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *Folia Cardiologica*, 2015; 10 (6): 418–422
7. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96 (3): 776–781
8. Koç S, Eyibilen A, Erdoğan AS. Mean Platelet Volume as an Inflammatory Marker in Chronic Sinusitis. *Eur J Gen Med*, 2011; 8 (4): 314–317
9. Topal E, Celiksoy MH, Catal F, et al. The Platelet Parameters as Inflammatory Markers in Preschool Children with Atopic Eczema. *Clin Lab*, 2015; 61 (5–6): 493–496
10. Panova-Noeva M, Schulz A, Hermanns MI, et al. Sex-specific differences in genetic and nongenetic determinants of mean platelet volume: results from the Gutenberg Health Study. *Blood*, 2016; 127 (2): 251–359
11. Uçar H, Gür M, Gözükara MY, et al. Relationship between mean platelet volume and morning blood pressure surge in newly diagnosed hypertensive patients. *Anatol J Cardiol*, 2015; 15 (2): 107–112
12. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, et al. *Immunologia nowe wydanie*. PWN SA, Warszawa 2013: 166
13. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, et al. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study. *Thromb Res*, 2016; 141: 139–144