

# Wpływ endoteliny na geometrię lewej komory serca u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze

## Influence of endothelin on geometry of heart left ventricle in patients with essential hypertension

### Summary

**Background** Left ventricular hypertrophy (LVH) stays main end-organ complication of arterial hypertension. In a course of untreated hypertension left ventricle geometry is changed. An influence of different hormones on LVH and left ventricular geometry is still unclear. In present study a potential influence of endothelin and catecholamines on LVH in hypertensive patients has been investigated.

**Material and methods** The study included 122 untreated subjects with mild-to-moderate hypertension (51F/71M) and 20 healthy controls, in mean age  $45.5 \pm 9$  yrs and  $41.6 \pm 6$  yrs respectively. Blood samples for endothelin and catecholamines were taken in recumbent position after 30 min of rest. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring was obtained using SpaceLabs 90207. Echocardiography was performed using Hewlett Packard AC 77020.

**Results** Higher plasma endothelin and noradrenalin concentrations and lower plasma adrenalin concentration were present in hypertensive patients with LVH than in those without LVH. Plasma endothelin concentration was similar in patients with normal left ventricle, eccentric and concentric hypertrophy. Patients with concentric remodeling had higher plasma endothelin and noradrenalin concentrations compare to patients with eccentric and concentric hypertrophy and lower adrenalin concentration compare to patients with eccentric hypertrophy.

**Conclusion** Presented results may suggest that endothelin influences LVH during its early stages of development.

**key words:** hypertension, left ventricular hypertrophy, endothelin, catecholamines

*Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 6, pages 397–409.*

### Wstęp

Endotelina-1 (ET) należy do hormonów o silnym działaniu naczyniokurczącym, posiadającym właściwości inotropowe dodatnie oraz mitogenne [1–4]. Wpływa ona na gospodarkę wodno-elektrolitową, stymuluje układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz zwiększa aktywację układu współczulnego [5, 6]. Uważa się, że ET odgrywa istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego i powstawaniu jego powikłań narządowych [7]. W badaniach przeprowadzonych u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wykazano prawidłowe lub podwyższone stężenie immunoreaktywnej ET w osoczu [8, 9]. Wydaje się, że różnice w stężeniu hormonu są w głównej mierze zależne od stopnia zaawansowania nadciśnienia. Podwyższone stężenie ET obserwuje się bowiem u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym kwalifikowanych według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*) do II i III stopnia nadciśnienia [9]. W tych grupach chorych dochodzi najczęściej do rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia i zwiększonego ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych.

Jedną z prostszych i najbardziej praktycznych metod oceny występowania powikłań narządowych

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Mariusz Łapiński  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego  
i Chorób Naczyń, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (22) 599-28-28, faks: (22) 599-18-28

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

nadcisnienia tętniczego jest wykrywanie przerostu mięśnia lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) w badaniu echokardiograficznym [10, 11]. Analiza wyników wielu prac odnoszących się do zależności między ciśnieniem tętniczym a masą lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) pokazała, że wartość ciśnienia uzyskana w całodobowym automatycznym pomiarze ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wykazuje większą zależność z LVM niż wartość ciśnienia uzyskana podczas standardowego pomiaru dokonanego w gabinecie lekarskim [12]. Wyniki te potwierdzono w metaanalizie 21 prac zakończonych przed 1993 rokiem [13]. Wykazano w niej istotną różnicę między współczynnikami korelacji liniowej skurczowego i rozkurczowego ciśnienia uzyskanego w ABPM i LVM a współczynnikami korelacji liniowej ciśnienia tętniczego uzyskanego w pomiarze gabinetowym a LVM [13]. Podobne rezultaty stwierdzono w prospektywnej obserwacji ponad 1000 chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i w grupie ponad 200 zdrowych ochotników [14]. Oprócz badań zależności między wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) a średnimi wartościami ciśnienia w ABPM, istotna wydaje się również analiza tych zależności, która uwzględnia wyniki ciśnienia w ciągu dnia i w nocy. W jednym z klasycznych już doniesień chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym i osoby zdrowe podzielono na grupę z zachowanym i niezachowanym rytmem dobowym ciśnienia [15]. Za kryterium spadku nocnego przyjęto arbitralnie obniżenie ciśnienia tętniczego w nocy o co najmniej 10% wartości z okresu dnia. Wykazano, że u osób z zaburzonym rytmem dobowym LVMI i grubość ścian lewej komory są istotnie większe niż w grupie z zachowanym rytmem i u osób zdrowych. Znalezione ponadto odwrotną zależność między LVMI a wielkością nocnego spadku ciśnienia tętniczego.

Dokładna ocena elektrokardiograficzna pozwala oprócz LVM ocenić zmiany jej geometrii. Zależnie od względnej grubości ścian lewej komory i jej masy wykazano u chorych z nadciśnieniem tętniczym występowanie 4 typów zmian geometrii lewej komory serca [16, 17]. Są to: prawidłowa lewa komora serca, tak zwany remodeling, czyli koncentryczna przebudowa lewej komory serca oraz dwa typy przerostu serca — przerost ekscentryczny i koncentryczny. Zarówno wzrost LVM, jak i zmiany geometrii lewej komory są u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne niezależnymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [18, 19]. Typ przerostu jest zależny od wielu czynników, w tym od wieku chorego, czynników genetycznych, zmian hemodyna-

micznych oraz czynników neurohumoralnych [16]. Zwłaszcza szeroko poznany wpływ na LVH mają układ renina–angiotensyna i układ współczulny [20]. Jednak dotąd niejasny pozostaje wpływ niektórych innych czynników neurohumoralnych, w tym ET na powstawanie poszczególnych typów geometrii lewej komory. Stąd celem obecnej pracy było zbadanie wpływu hormonu na geometrię mięśnia lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

## Materiał i metody

Do badań włączono 122 chorych (51 kobiet, 71 mężczyzn) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (I i II stopień wg WHO) w wieku 19–65 lat ( $45,5 \pm 9$  lat). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników w wieku  $41,6 \pm 6$  lat. Do badań kwalifikowano chorych z nowo wykrytym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym lub nieleczonych hipotensyjnie od co najmniej 2 tygodni. Z badania wyłączono chorych z niewydolnością serca, po przebytym zawale serca i udarze mózgu lub innych epizodach neurologicznych, z niewydolnością wątroby oraz nerek. Wszystkie osoby były poinformowane o celu i sposobie przeprowadzania badań. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Nadzoru nad Dokonywaniem Badań na Ludziach przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w Warszawie.

U wszystkich chorych zakładano kaniulę do żyły przedramienia. Po 30 minutach odpoczynku u badanego w pozycji leżącej mierzono 2-krotnie ciśnienie tętnicze sfigmomanometrem rtęciowym oraz częstość skurczów serca. Następnie pobierano krew w celu oznaczenia stężenia ET we krwi. W dalszej kolejności wykonywano ABPM i badanie echokardiograficzne serca z rejestracją.

Stężenie ET-1 we krwi oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawu Amersham (RPA 555; Little Chalfont, Wielka Brytania). Ekstrakcji ET z surowicy za pomocą AMREP Ethyl C2 cartridges (Amersham, RPN 1913), używając 80-procentowego acetonitrylu w 0,1-procentowym kwasie trójfluoroctowym (TFA; Merck, Darmstadt, Niemcy).

Dobowego pomiaru ciśnienia dokonywano przy użyciu metody oscylometrycznej aparatem Monitor 90207 firmy SpaceLabs (Redmond, Washington, Stany Zjednoczone).

Do analizy wyników kwalifikowano tylko badania, w których odsetek poprawnie wykonanych pomiarów przekraczał 90%.

Badanie wykonywano aparatem firmy Hewlett Packard AC 77020 z użyciem głowicy 2,5 Mhz. Pomiarów jam serca, grubości ścian (przegroda między-

komorowa, tylna ściana) dokonywano zgodnie z zasadami ustalonymi przez Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne (ASE, *American Society of Echocardiography*). Wynik uśredniano na podstawie 3 pomiarów i podawano go z dokładnością do 1 mm. Oceniano następujące parametry morfologiczne: LVDD (*left ventricular diastolic dimension*) — wymiar poprzeczny jamy lewej komory w rozkurczu [cm]; IVSD (*intra-ventricular septum in diastole*) — wymiar przegrody międzykomorowej w rozkurczu [cm]; PWD (*posterior wall dimension*) — wymiar tylnej ściany lewej komory w rozkurczu [cm]. Masę lewej komory obliczano ze wzoru Devereux dla konwencji ASE:

$$LVM = 0,8 \times 1,04 \times [(LVDD + IVS + PWD)^3 - LVDD^3] + 0,6 \text{ [g]} \text{ [21]}.$$

Chorych podzielono według względnej grubości ścian (RWT, *relative wall thickness*) wyliczanej ze wzoru:

$$RWT = IVSD/LVDD$$

i masy na cztery grupy:

- prawidłowa geometria lewej komory — chorzy bez przerostu serca,  $RWT \leq 0,44$ ;
- koncentryczna przebudowa lewej komory serca — chorzy bez przerostu,  $RWT > 0,44$ ;
- przerost ekscentryczny — chorzy z przerostem mięśnia sercowego,  $RWT \leq 0,44$ ;
- przerost koncentryczny — chorzy z przerostem mięśnia sercowego,  $RWT > 0,44$ .

### Analiza statystyczna

Analizy statystycznej wyników dokonano przy wykorzystaniu programu komputerowego STATISTICA wersja 8. Wartości oznaczanych parametrów przedstawiano w postaci wartości średnich  $\pm$  odchylenie standardowe.

Dla porównania średnich przy rozkładach normalnych i nieróżniących się istotnie wariancjami stosowano test *t*-Studenta dla par powiązanych i niepowiązanych. W przypadku rozkładu różnego od normalnego stosowano test Manna-Whitneya.

Korelacje zmiennych o rozkładzie normalnym i równej wariancji oceniano współczynnikiem korelacji liniowej Pearsona, a w przypadku rozkładów różnych od normalnego współczynnikiem Spearmana. Przy opracowywaniu danych wykorzystywano także analizę wariancji (ANOVA/MANOVA).

### Wyniki

W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzano istotnie wyższe stężenie ET we krwi. Między grupami nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu noradrenaliny (NA) i adrenaliny (A) we krwi. Wymiary le-

**Tabela I.** Stężenie endoteliny, katecholamin, wymiary lewej komory serca, ciśnienie tętnicze w ABPM oraz częstość skurczów serca u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne (NT) i w grupie kontrolnej (GK)

**Table I.** Plasma endothelin and catecholamines concentrations, left ventricle parameters, blood pressure (ABPM) and heart rate in hypertensives (NT) and in controls (GK)

	NT (122)	GK (20)
Endotelina [fmol/ml]	6,71 $\pm$ 3,9	2,07 $\pm$ 1,34*
Noradrenalina [pg/ml]	354 $\pm$ 20	328 $\pm$ 29
Adrenalina [pg/ml]	89 $\pm$ 7	87 $\pm$ 7
LVED [cm]	4,82 $\pm$ 0,49	4,94 $\pm$ 0,04
IVSD [cm]	1,24 $\pm$ 0,24	0,96 $\pm$ 0,02**
PWD [cm]	1,07 $\pm$ 0,18	0,92 $\pm$ 0,02*
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	120 $\pm$ 35	97 $\pm$ 4,8**
SBP24 h [mm Hg]	142 $\pm$ 15	118 $\pm$ 1*
DBP24 h [mm Hg]	91 $\pm$ 12	73 $\pm$ 1*
HR24 h [ud./min]	74 $\pm$ 12	73 $\pm$ 2
SBP dzień [mm Hg]	146 $\pm$ 15	123 $\pm$ 1*
DBP dzień [mm Hg]	94 $\pm$ 12	76 $\pm$ 1*
HR dzień [ud./min]	78 $\pm$ 13	78 $\pm$ 2
SBP noc [mm Hg]	133 $\pm$ 17	108 $\pm$ 1*
DBP noc [mm Hg]	82 $\pm$ 13	64 $\pm$ 1*
HR noc [ud./min]	66 $\pm$ 11	62 $\pm$ 2
Nocny spadek (%)	12 $\pm$ 7	14 $\pm$ 5

x  $\pm$  SD; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze, HR (*heart rate*) — częstość serca, 24 h — doba

wej komory oraz wartości ciśnienia tętniczego w ABPM przedstawiono w tabeli I.

Badaną grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym podzielono na chorych z LVH i bez niego. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) za kryterium przyjęto LVMI dla kobiet powyżej 110 g/m<sup>2</sup>, a dla mężczyzn powyżej 125 g/m<sup>2</sup>. Chorzy z LVH charakteryzowali się istotnie niższym stężeniem ET i noradrenaliny we krwi, wyższym stężeniem adrenaliny we krwi. Mieli także wyższe wartości ciśnienia tętniczego w ABPM, przy istotnie mniej wyrażonym nocnym spadku ciśnienia tętniczego (tab. II).

Następnie chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym podzielono według typów zmian, jakie zachodzą w lewej komorze serca w przebiegu postępu choroby nadciśnieniowej. Podziału dokonywano na podstawie LVMI i wskaźnika RWT na cztery typy: prawidłowa lewa komora serca (PLK), koncentryczna przebudowa lewej komory serca (remodeling) (KPLK), przerosty ekscentryczny (PE) i kon-

**Tabela II.** Stężenie endoteliny, katecholamin, wymiary lewej komory serca, ciśnienie tętnicze w ABPM oraz częstość skurczów serca u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne bez przerostu i z przerostem lewej komory serca (LVH)

**Table II.** Plasma endothelin and catecholamines concentrations, left ventricle measurements, blood pressure (ABPM) and heart rate in hypertensives with and without left ventricle hypertrophy (LVH)

	Prawidłowa lewa komora (55)	LVH (67)
Endotelina [fmol/ml]	7,91 ± 4,35	5,72 ± 3,23***
Noradrenalina [pg/ml]	477 ± 181	412 ± 186*
Adrenalina [pg/ml]	62 ± 31	81 ± 45**
LVED [cm]	4,57 ± 0,4	5,02 ± 0,47***
IVSD [cm]	1,01 ± 0,15	1,36 ± 0,47***
PWD [cm]	1,0 ± 0,17	1,12 ± 0,24***
LVMI [g/m <sub>2</sub> ]	91 ± 15	143 ± 30***
RWT	0,461 ± 0,07	0,501 ± 0,09**
SBP24 h [mm Hg]	137 ± 12	146 ± 16***
DBP24 h [mm Hg]	87 ± 11	93 ± 12**
HR24 h [ud./min]	74 ± 11	73 ± 12
SBP dzień [mm Hg]	141 ± 12	150 ± 16***
DBP dzień [mm Hg]	91 ± 11	97 ± 12**
HR dzień [ud./min]	78 ± 11	77 ± 13
SBP noc [mm Hg]	126 ± 13	138 ± 18***
DBP noc [mm Hg]	77 ± 11	87 ± 13***
HR noc [ud./min]	66 ± 11	66 ± 11
Nocny spadek (%)	14 ± 7	10 ± 7**

x ± SD; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001

centryczny (PK). W grupie badanych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym najczęściej występował PK serca, najrzadziej PLK serca i PE.

W grupie chorych z remodelingiem (KPLK) obserwowano istotnie wyższe stężenie ET we krwi w porównaniu z PE i PK, nie stwierdzono natomiast istotnej

różnicy w odniesieniu do prawidłowej lewej komory serca. Przy porównaniu PLK, PE i PK nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu ET we krwi. Chorzy z KPLK mieli istotnie podwyższone stężenie ET i NA we krwi w porównaniu z chorymi z PE i PK. Natomiast chorzy z PE mieli w porównaniu z PLK, KPLK i PK istotnie większe stężenie A we krwi (tab. III)

Chorzy z PLK serca mieli istotnie niższe IVS, PWT, LVMI i RWT w porównaniu z chorymi z remodelingiem i PK, w przypadku PE dotyczy to także LVED. W przypadku chorych z KPLK stwierdzano u nich istotnie niższe LVED, IVS, PWT, LVMI i RWT w porównaniu z PK, u chorych z PK nie obserwowano istotnej różnicy tylko w przypadku IVS. Chorzy z PK mieli istotnie wyższe wskaźniki lewej komory serca w porównaniu z PE, poza LVED, gdzie obserwowano odwrotne zjawisko (tab. IV).

U chorych z PLK stwierdzano istotnie niższe ciśnienie tętnicze, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe w okresie całej doby, dnia i nocy w porównaniu z PK, w przypadku PE tylko w okresie nocy. Podobnie obserwowano istotnie niższe wartości ciśnienia tętniczego u chorych z remodelingiem w porównaniu z KPLK. Przy porównaniu chorych z PE chorzy z remodelingiem mieli niższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego nie tylko w nocy, ale też w przypadku ciśnienia rozkurczowego z okresu całej doby, jak również okresu dnia. Chorzy z przerostami nie różnili się wartościami ciśnienia tętniczego między sobą (tab. V).

### Zależności

W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym obserwowano dodatnią korelację między stężeniem ET we krwi a stężeniem NA we krwi (ryc. 1). Nie stwierdzono istotnych zależności między stężeniami ET i A we krwi.

W całej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym obserwowano istotną ujemną korelację między stężeniem ET we krwi a LVMI (ryc. 2). Nie obserwowano istotnych zależności między stężeniem ET we krwi a wskaźnikami lewej komory serca (LVED, IVS, PWT i RWT).

**Tabela III.** Stężenia endoteliny i katecholamin we krwi u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne i z różnymi typami geometrii lewej komory serca

**Table III.** Plasma endothelin and catecholamines concentrations in patients with essential hypertension and with different types of left ventricle geometry

Liczba/odsetek	PLK (23) 19%	KPLK (32) 26%	PE (22) 18%	PK (45) 37%
ET [fmol/l]	7,38 ± 4,18	8,33 ± 4,48*	5,64 ± 2,78	5,77 ± 3,46
NA [pg/ml]	432 ± 141	510 ± 201*	376 ± 154	430 ± 199
A [pg/ml]	67 ± 32	59 ± 31	97 ± 52*	73 ± 39

x ± SD; \*p < 0,05

**Tabela IV.** Parametry lewej komory serca u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne i różnymi typami geometrii lewej komory serca**Table IV.** Parameters of heart left ventricle in patients with essential hypertension and different types of left ventricle geometry

	PLK	KPLK	PE	PK
LVED [cm]	4,68 ± 0,4	4,50 ± 0,34	5,29 ± 0,34*	4,88 ± 0,48*
IVSD [cm]	0,98 ± 0,1	1,18 ± 0,1	1,14 ± 0,1	1,46 ± 0,2*
PWD [cm]	0,88 ± 0,1	1,08 ± 0,1	0,97 ± 0,1*	1,20 ± 0,1*
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	84 ± 16	97 ± 13	129 ± 18*	151 ± 32*
RWT	0,399 ± 0,03	0,506 ± 0,05*	0,401 ± 0,04	0,549 ± 0,07*

x ± SD; \*p &lt; 0,05

**Tabela V.** Wartość ciśnienia tętniczego w ABPM oraz częstości skurczów serca u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne i z różnymi typami przerostu lewej komory serca**Table V.** Blood pressure in ABPM and heart rate in patients with essential hypertension and with different types of left ventricle geometry

	PLK	KPLK	PE	PK
SBP24 h [mm Hg]	137 ± 9	137 ± 13	142 ± 13	148 ± 17*
DBP24 h [mm Hg]	89 ± 9	86 ± 12	94 ± 9*	93 ± 13*
HR24 h [ud./min]	74 ± 11	75 ± 11	77 ± 12	71 ± 11
SBP dzień [mm Hg]	142 ± 10	141 ± 14	145 ± 12	151 ± 17*
DBP dzień [mm Hg]	93 ± 10	89 ± 12	97 ± 9	96 ± 13*
HR dzień [ud./min]	78 ± 12	78 ± 11	81 ± 13	75 ± 13
SBP noc [mm Hg]	126 ± 10	126 ± 15	136 ± 13*	140 ± 19*
DBP noc [mm Hg]	78 ± 9	77 ± 13	88 ± 10*	86 ± 14*
HR noc [ud./min]	67 ± 10	66 ± 13	70 ± 11*	64 ± 10
Nocny spadek (%)	14 ± 8	13 ± 6	10 ± 6*	10 ± 7*

x ± SD; \*p &lt; 0,05

Stężenie ET we krwi ujemnie korelowało ze skurczowym ciśnieniem tętniczym z okresu doby (ryc. 3). Nie obserwowano istotnych zależności między stężeniem ET we krwi a pozostałymi wartościami ciśnienia i czynnością skurczów serca w ABPM. Przy podziale chorych w zależności od obecności lub niewystępowania przerostu mięśnia sercowego w grupie bez przerostu obserwowano istotną dodatnią korelację między stężeniami ET i NA we krwi (ryc. 4). W przypadku chorych z przerostem mięśnia sercowego istotne ujemne korelacje ET dotyczyły skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego z okresu całej doby i dnia. Nie obserwowano istotnych korelacji między ET a NA, A, wskaźnikami lewej komory serca i ciśnieniem tętniczym uzyskanym w ABPM w grupie z PLK serca.

W grupie chorych z KPLK serca stwierdzono istotną dodatnią korelację między stężeniami ET i NA we krwi (ryc. 5). Nie obserwowano istotnych korelacji ET ze wskaźnikami lewej komory serca

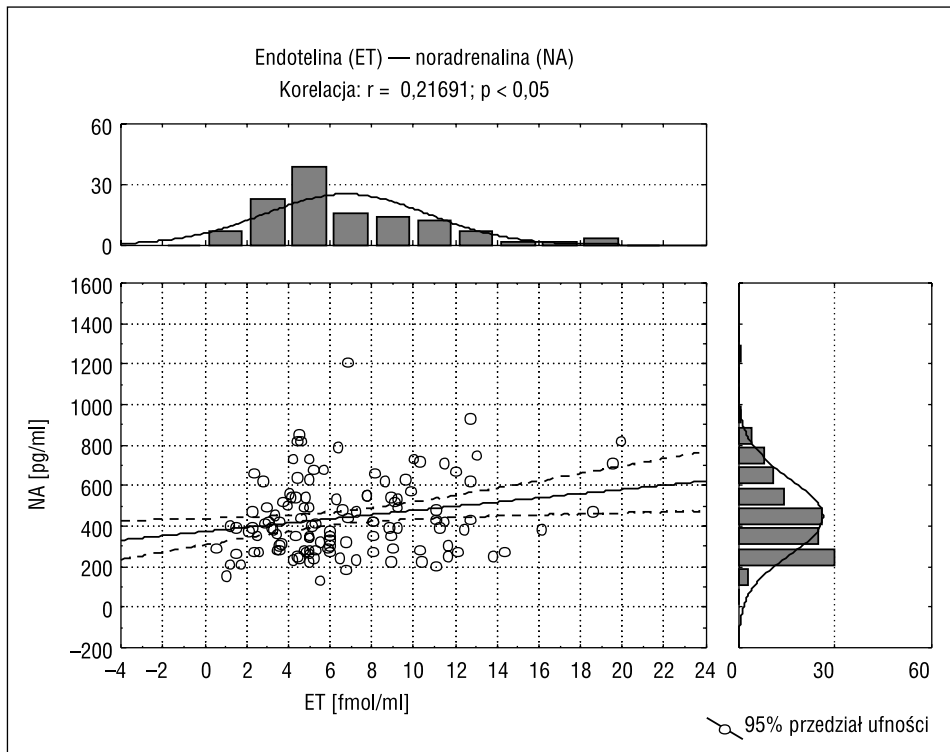
i wartościami ciśnienia tętniczego uzyskanymi w ABPM. Natomiast w przypadku PE stwierdzono istotną ujemną korelację między stężeniem ET we krwi a stężeniem A we krwi ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

#### Analiza wariancji (ANOVA/MANOVA)

Wykonując jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę wariancji, stwierdzono istotny wpływ typu geometrii lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym na stężenia ET, NA i A we krwi. W przypadku KPLK serca najwyższe stężenia ET i NA we krwi, natomiast stężenie A we krwi wykazywało odmienne zachowanie i najwyższe wartości obserwowano w PE (ryc. 6).

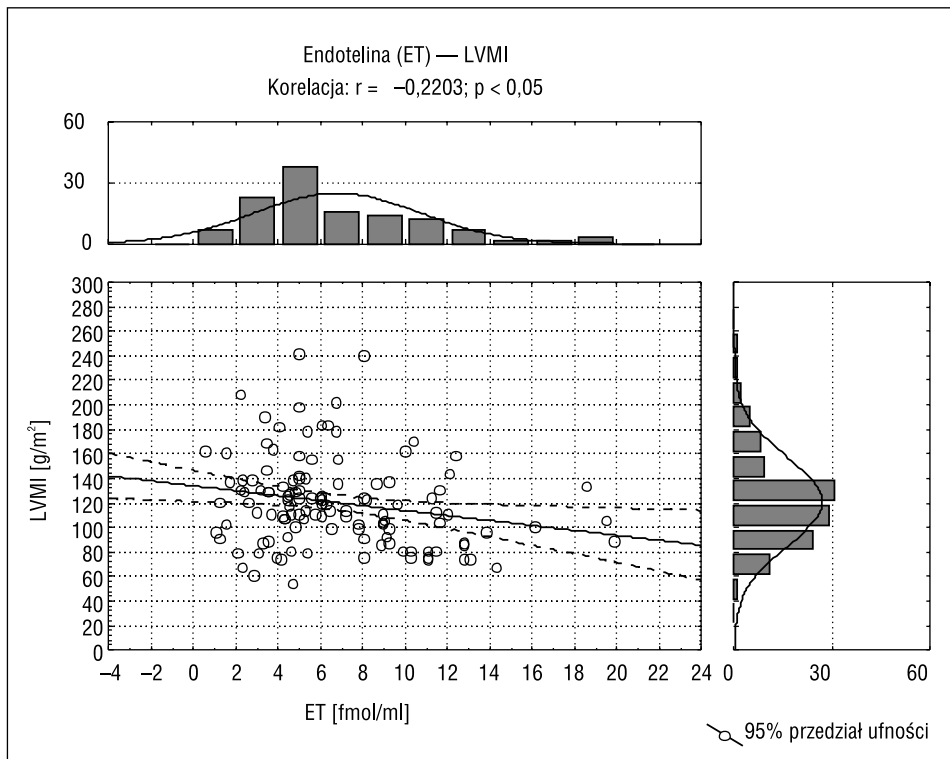
Obserwowano istotny wpływ geometrii lewej komory na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz częstości skurczów serca z okresu doby (ryc. 7). Podobny wpływ obserwowano w okresach dnia i nocy u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne.

W wieloczynnikowej analizie wariancji parametry lewej komory serca istotnie zależały od geometrii



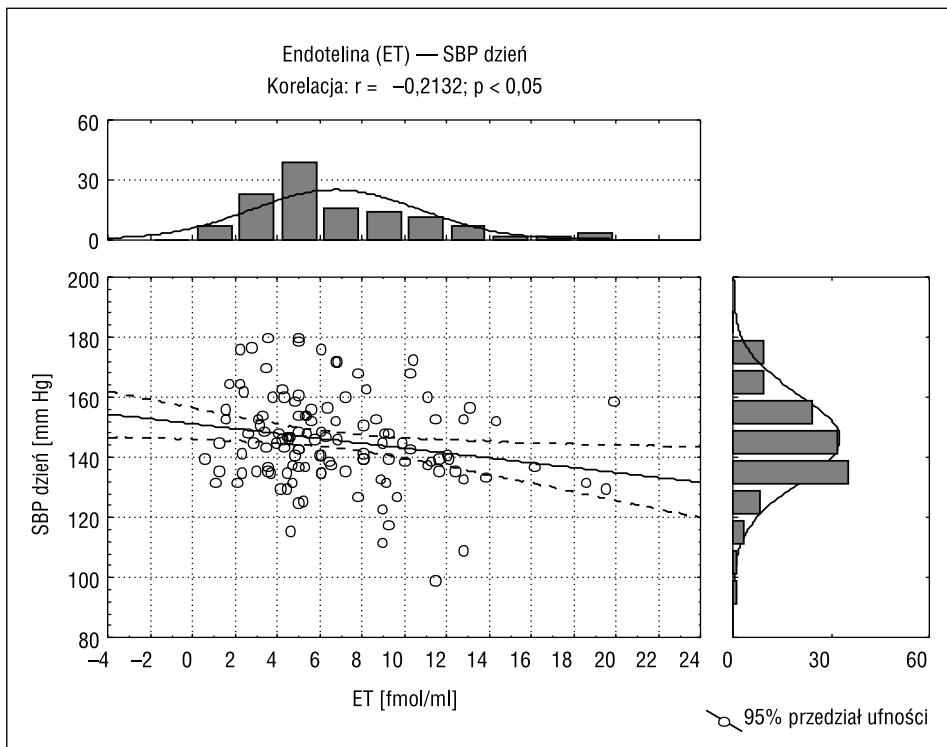
**Rycina 1.** Zależność między stężeniem endoteliny (ET) i noradrenaliny (NA) we krwi w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze

**Figure 1.** Relationship between plasma endothelin (ET) and plasma noradrenalin (NA) concentration in patients with essential hypertension



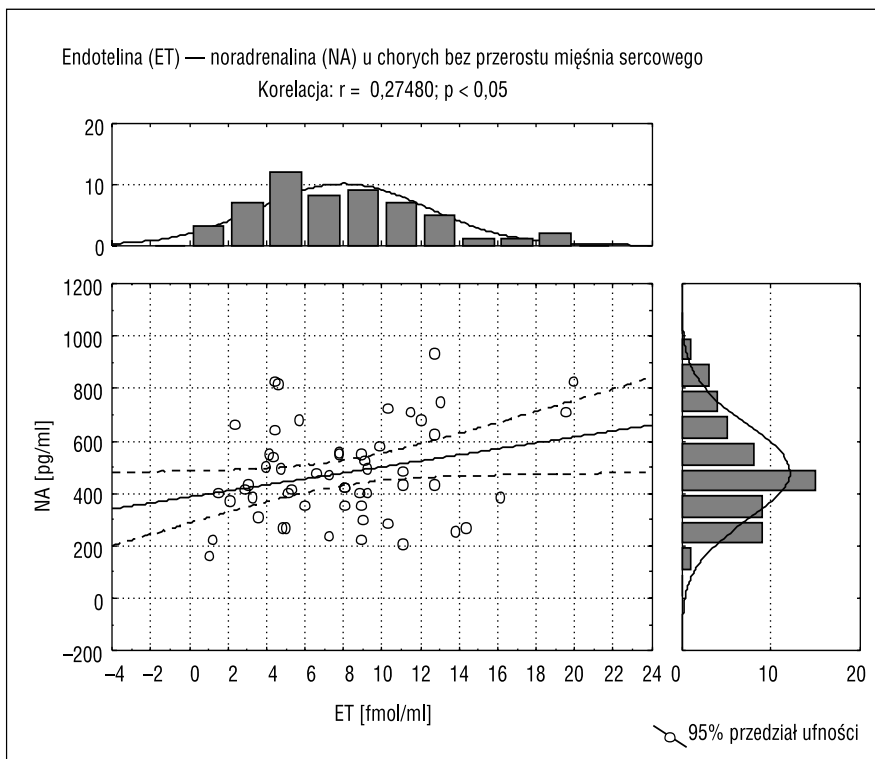
**Rycina 2.** Zależność między stężeniem endoteliny (ET) we krwi a wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI) w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze

**Figure 2.** Relationship between plasma endothelin (ET) concentration and left ventricle mass index in patients with essential hypertension



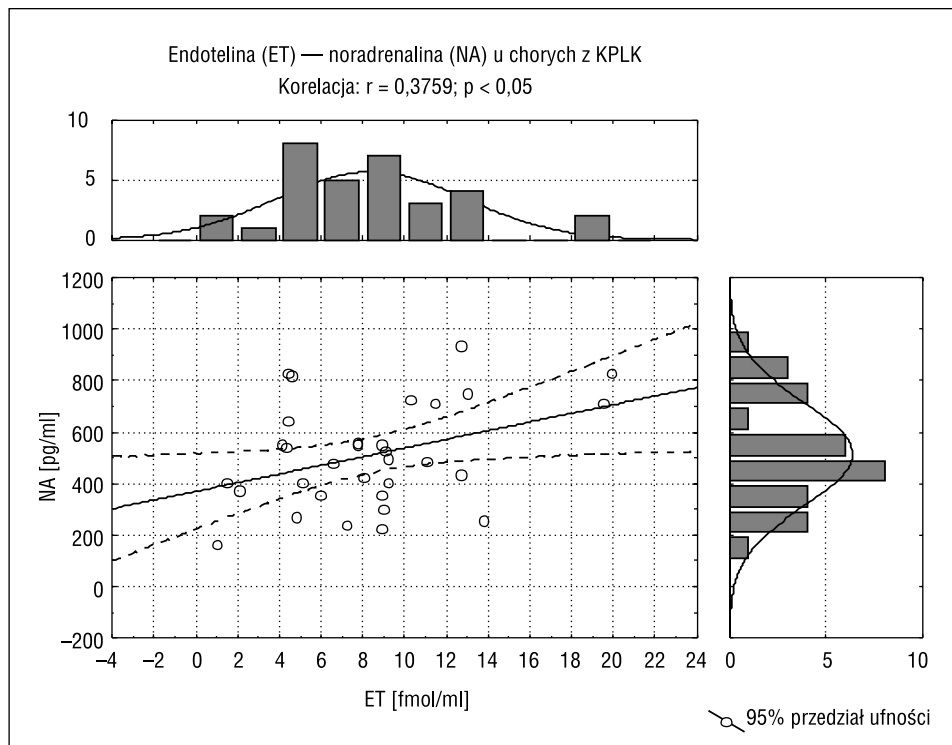
**Rycina 3.** Zależność między stężeniem endoteliny (ET) we krwi a skurczowym ciśnieniem tętniczym (SBP) z okresu dnia

**Figure 3.** Relationship between plasma endothelin (ET) concentration and systolic blood pressure (SBP) during the day



**Rycina 4.** Zależność między stężeniem endoteliny (ET) we krwi a stężeniem noradrenaliny (NA) we krwi u chorych bez przerostu mięśnia sercowego

**Figure 4.** Relationship between plasma endothelin (ET) and plasma noradrenalin (NA) concentration in hypertensives without left ventricle hypertrophy



**Rycina 5.** Zależność między stężeniem endoteliny (ET) we krwi a stężeniem noradrenaliny (NA) we krwi u chorych z koncentryczną przebudową lewej komory serca

**Figure 5.** Relationship between plasma endothelin (ET) and plasma noradrenalin (NA) concentration in patients with concentric remodeling of left ventricle

lewej komory serca. Obserwowano istotną zależność w odniesieniu do PE, gdzie wymiar lewej komory był największy, do PK, gdzie grubość ściany przedniej i tylnej była największa, jak również do LVMI, który istotnie stopniowo wzrastał od PLK do PK (ryc. 8).

## Dyskusja

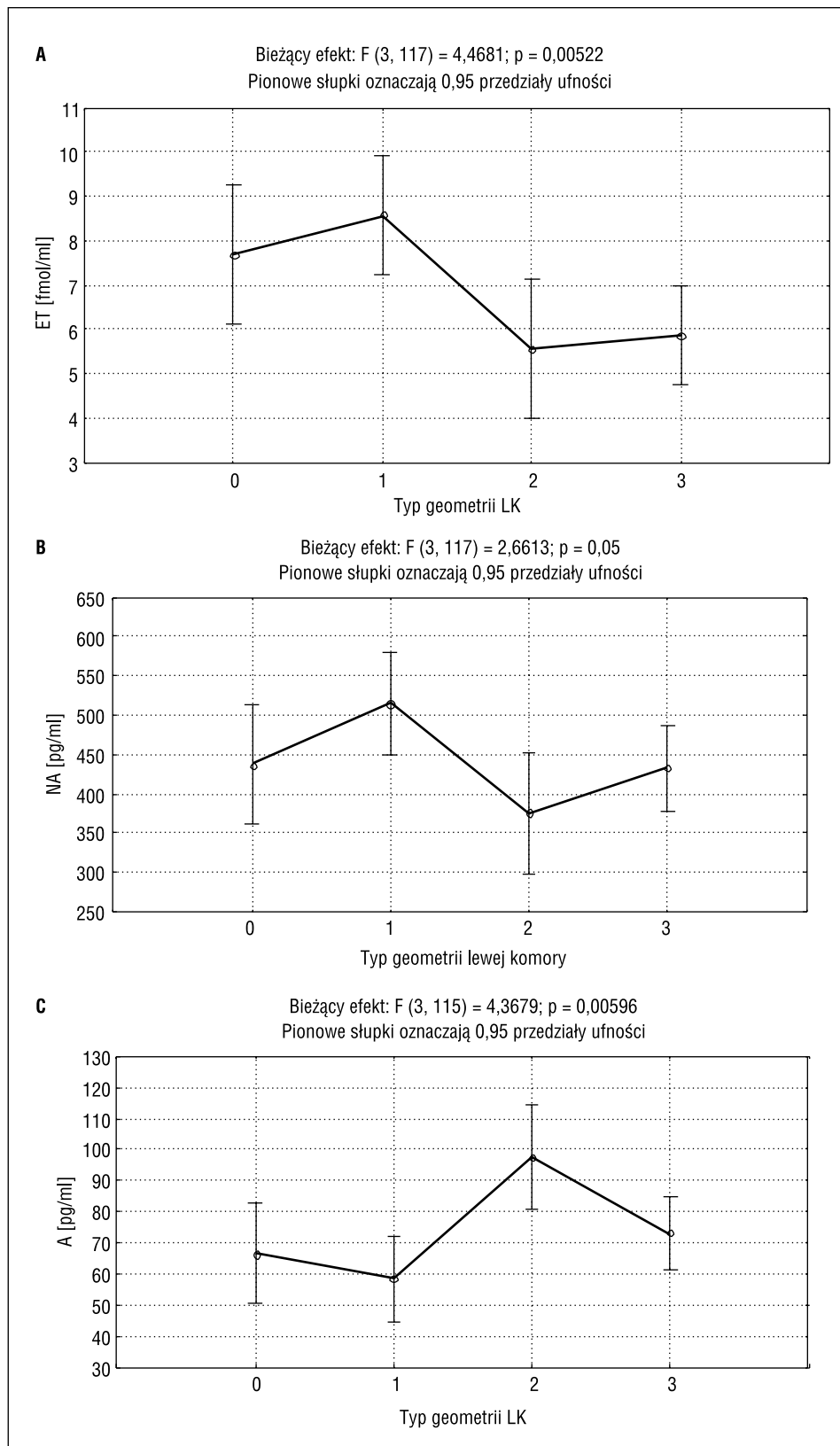
W ocenionej grupie stężenie ET-1 było podwyższone u chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami zdrowymi. Opublikowane badania oceniające zachowanie się stężenia ET we krwi nie są jednoznaczne. Część autorów nie obserwowała różnic w stężeniu ET we krwi między osobami zdrowymi i chorymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [22]. W innych badaniach, w tym także wykonywanych przez autorów niniejszej pracy stwierdzano wyższe stężenie ET u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [8, 9]. Rozbieżność uzyskanych wyników może zależeć od stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego [9]. W jednym z badań nie obserwowano różnic między chorymi z nadciśnieniem a osobami zdrowymi, gdyż badano chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, natomiast w innym z doniesień oceniono pacjentów

z zaawansowanym nadciśnieniem tętniczym II i III stopnia według WHO [9, 22].

Przyczyna podwyższonego stężenia immunoreaktywnej ET we krwi w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym nie jest jasna. Pierwotną rolę może odgrywać tak zwane napięcie ścinające (*shear stress*). W długotrwałym nadciśnieniu tętniczym dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrznaczyniowego, co zwiększa napięcie ścinające i prowadzi do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. W następstwie ulega zaburzeniu równowaga między wydzielanymi przez śródbłonek substancjami naczyniorozszerzającymi i naczyniozwężającymi. Te ostatnie uzyskują przewagę, co prowadzi do podtrzymywania podwyższonego ciśnienia [23, 24]. Wtórnie mechanizm ten może powodować zwiększone stężenie ET we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

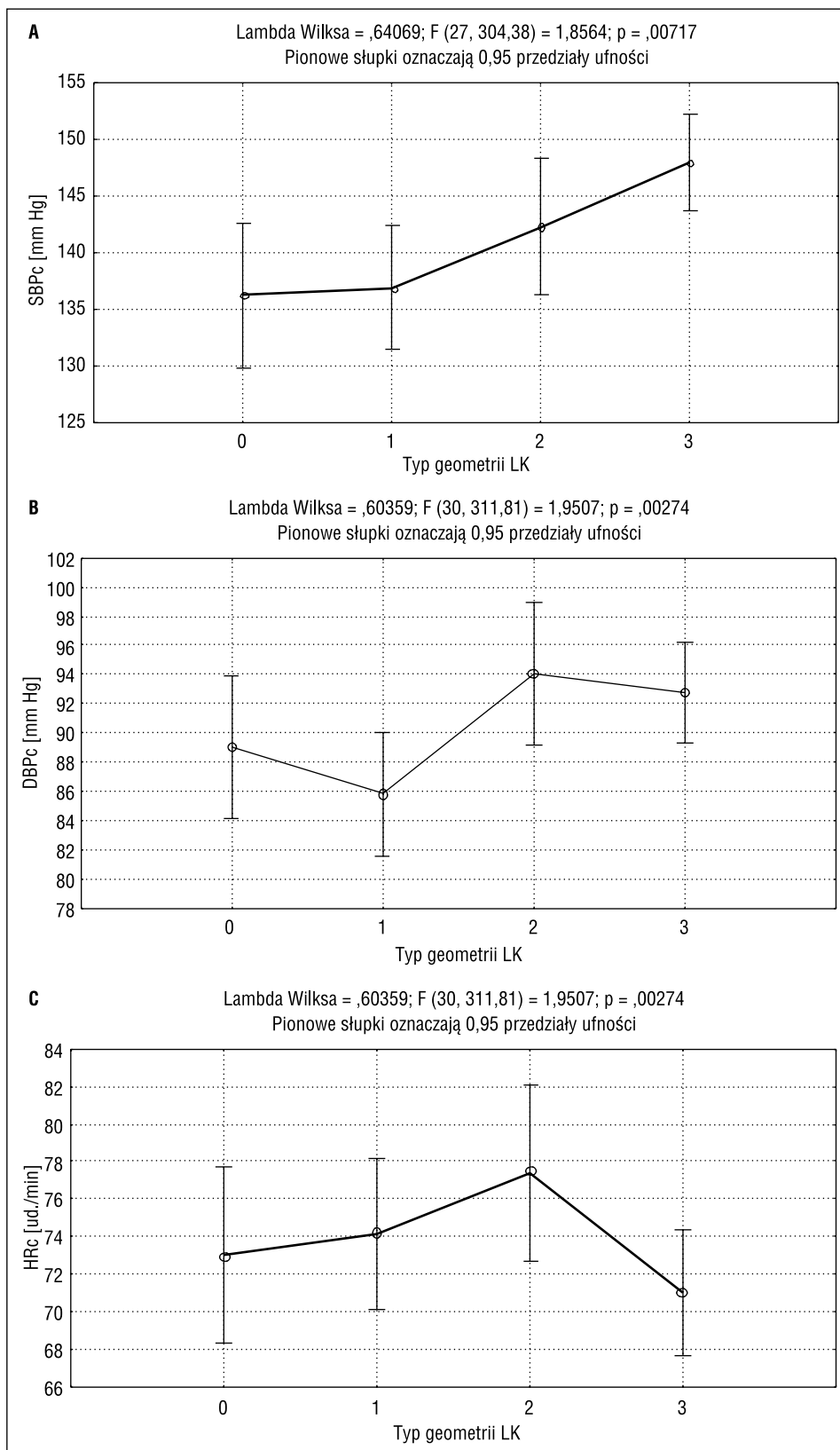
W obecnym badaniu stwierdza się znamienne wyższe stężenia ET u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaburzonego dobowego rytmu ciśnienia tętniczego w porównaniu z pacjentami z zachowanym rytmem. U osób zdrowych nie stwierdza się istnienia dobowego rytmu zmian stężenia ET i wydalenia ET z moczem [25]. Natomiast u chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazywano obecność istnienia dobowego rytmu krążącej ET, oceniając jej





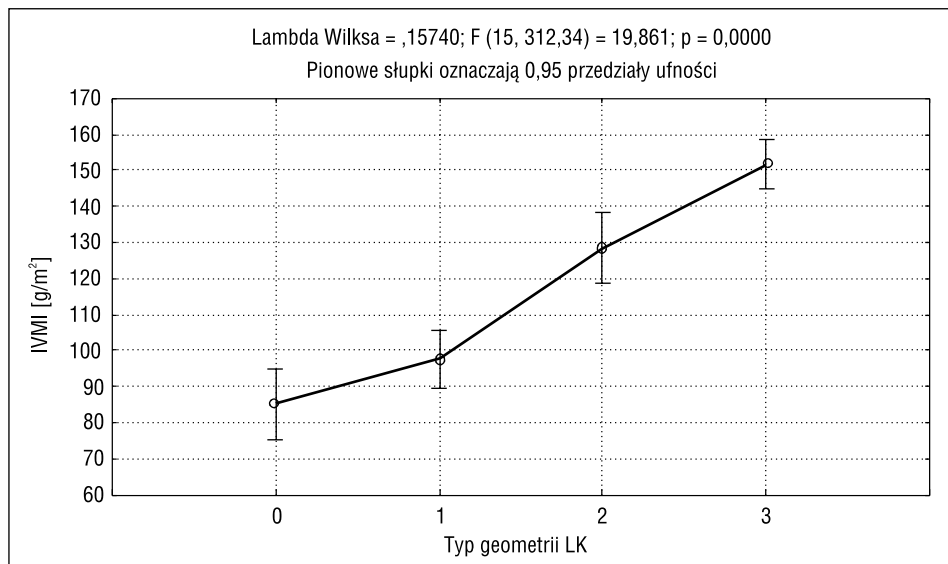
**Rycina 6.** Stężenia endoteliny (ET), noradrenaliny (NA) i adrenaliny (A) we krwi w zależności od typu zmian geometrycznych serca u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w analizie wariancji [PLK (0); KPLK (1); PE (2); PK (3)]

**Figure 6.** Plasma endothelin (ET), noradrenalin (NA) and adrenalin (A) according to type of geometry of left ventricle in patients with essential hypertension in multivariate analysis [PLK (0); KPLK (1); PE (2); PK (3)]



**Rycina 7.** Zależność skurczowego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) oraz częstości skurczów serca (HR) z okresu doby od geometrii lewej komory serca [PLK(0); KPLK(1); PE(2); PK(3)] w wieloczynnikowej analizie wariancji

**Figure 7.** Systolic (SBP), diastolic (DBP) and heart rate changes during 24 hours according to left ventricle geometry [PLK (0); KPLK (1); PE (2); PK (3)] in multivariate analysis



**Rycina 8.** Zależność wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) od typu geometrii lewej komory serca [PLK(0); KPLK(1); PE(2); PK(3)] u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w wieloczynnikowej analizie wariancji

**Figure 8.** Relationship of left ventricle mass index according to type of left ventricle geometry [PLK (0); KPLK (1); PE (2); PK (3)] in patients with essential hypertension in multivariate analysis

wydalenie z moczem [26]. Potwierdzeniem znaczenia ET w występowaniu zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia tętniczego może być doniesienie wykazujące podwyższone stężenie ET we krwi chorych na wtórne nadciśnienie tętnicze i pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ze współistniejącym zaburzonym dobowym rytmem ciśnienia tętniczego w porównaniu z chorymi na pierwotne nadciśnienie tętnicze i osobami zdrowymi, u których dobowy rytm ciśnienia tętniczego był zachowany [27].

Wiadomo, że współczulny układ nerwowy może odgrywać istotną rolę w powstawaniu zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia tętniczego. Znane są wyniki wskazujące na zależności między ET a współczulnym układem nerwowym [28]. Opisano zjawisko zwiększania wytwarzania ET przez katecholaminy [29]. Także w obecnej pracy obserwowano dodatnią korelację między stężeniami ET i NA we krwi.

W obecnej pracy wykazano u chorych bez LVH istotnie wyższe stężenie ET i NA we krwi w porównaniu z chorymi z LVH. Może to wskazywać na zwiększoną aktywność współczulną w grupie chorych z prawidłową geometrią lewej komory i KPLK serca, czyli we wczesnym okresie trwania nadciśnienia, gdy nie doszło jeszcze do morfologicznych zmian w sercu w przebiegu nadciśnienia. Uważa się, że w tym właśnie wczesnym okresie choroby dochodzi do wzrostu aktywności układu współczulnego [30]. Podwyższone w tej grupie chorych stężenie ET może być wynikiem zwiększenia aktywności współczulnej. Wskazu-

je się na podwyższone stężenie ET we krwi u chorych z bardziej zaawansowanym nadciśnieniem tętniczym i obecnością powikłań narządowych nadciśnienia, w tym LVH, kiedy dochodzi do znacznego uszkodzenia śródbłonka naczyniowego [9]. Jednak u badanych chorych może przeważać, w tym wczesnym okresie, wpływ aktywności współczulnej. Dowodzić tego mogą wysokie wartości stężenia NA we krwi oraz to, że są one w grupie chorych z LVH znacznie bardziej podwyższone niż w grupie kontrolnej.

W jednym z doniesień ekscentryczny LVH jest najczęstszym typem przerostu u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze [31]. Wśród chorych badanych w obecnej pracy najczęściej występował PK, najrzadziej zaś PE.

Przy podziale chorych w zależności od typów geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym wykazano najwyższe wartości ET w grupie chorych z KPLK, nieco niższe w przypadku prawidłowej geometrii, najniższe w przypadku obu przerostów lewej komory. Podobnie najwyższe stężenia NA obserwowano w przypadku zjawiska remodelingu lewej komory, co może wskazywać na istnienie wyraźnych zależności między stężeniami ET i NA we krwi. U chorych z KPLK obserwuje się najwyższe wartości oporu obwodowego, co przekłada się na wzrost *shear stress* i zwiększone uwalnianie ET [16, 32]. Ciekawa pozostaje obserwacja, że w przypadku PE istotny wpływ może mieć A, której stężenie jest podwyższone we krwi w tej grupie chorych. U tych osób stwierdza się zwiększoną czę-

stość skurczów serca, w tym szczególnie w nocy. Wiadomo, że u takich chorych zwiększona jest pojemność minutowa serca, za co być może odpowiada występujące u nich zwiększone uwalnianie A [32, 34].

## Wnioski

Reasumując, wydaje się, że ET może odgrywać istotną rolę we wczesnym rozwoju powikłań narządowych, w tym wpływać na wczesną zmianę geometrii lewej komory serca.

## Streszczenie

**Wstęp** Przerost mięśnia lewej komory serca stanowi jedno z głównych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. W przebiegu nieleczonego nadciśnienia tętniczego dochodzi do zmian geometrii lewej komory. Wpływ wielu czynników hormonalnych na przerost mięśnia lewej, w tym zmiany jej geometrii, pozostaje niejasny. W bieżącej pracy zbadano wpływ endoteliny i innych hormonów na przerost mięśnia lewej komory u chorych na nadciśnienie tętnicze.

**Materiał i metody** Do badania włączono 122 nieleczonych chorych (51K/71M) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz 20 zdrowych ochotników w wieku odpowiednio  $45,5 \pm 9$  i  $41,6 \pm 6$  lat. U wszystkich badanych pobrano krew w celu oznaczenia endoteliny i katecholamin w pozycji leżącej po 30 minutach odpoczynku. Całodobowy pomiar ciśnienia wykonano stosując SpaceLabs 90207. Echokardiografie wykonywano aparatem Hewlett Packard AC 77020.

**Wyniki** W grupie chorych z przerostem mięśnia serca stwierdzono niższe stężenie endoteliny i noradrenaliny i wyższe adrenaliny niż u chorych bez przerostu. Przy porównaniu chorych z prawidłową lewą komorą, przerostem ekscentrycznym i koncentrycznym nie stwierdzano istotnych różnic w stężeniu endoteliny we krwi. W grupie chorych z przebudową koncentryczną lewej komory stwierdzono istotnie niższe stężenie endoteliny i noradrenaliny we krwi w porównaniu z chorymi z przerostem ekscentrycznym i koncentrycznym i wyższe adrenaliny w stosunku do chorych z przerostem ekscentrycznym.

**Wnioski** Wydaje się, że endotelina może wywierać wpływ na rozwój przerostu mięśnia lewej komory we wczesnym okresie rozwoju powikłania.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie, przerost lewej komory serca, endotelina, katecholaminy

*Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 6, strony 397–409.*

## Piśmiennictwo

1. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.
2. Ishikawa T., Yanagisawa M., Kimura S. i wsp. Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria. *Am. J. Physiol.* 1988; 255: H970–H973.
3. Komuro I., Kurihara H., Sugiyama T. i wsp. Endothelin stimulates c-fos and c-myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1988; 238: 249–252.
4. Ito H., Hirata Y., Hiroe M. i wsp. Endothelin-1 induced hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ. Res.* 1991; 69: 209–215.
5. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. i wsp. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 1863–1867.
6. Levin E. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* 1995; 6: 356–363.
7. Wićcek A., Szurkowski M. Rola endoteliny w patogenezie chorób nerek oraz układu sercowo-naczyniowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1992; 88: 330–335.
8. Januszewicz A., Łapiński M., Symonides B. i wsp. Elevated endothelin-1 plasma concentration in patients with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Risk.* 1994; 1: 81–85.
9. Saito Y., Nakao K., Mukoyama M., Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 205.
10. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
12. Devereux R., Pickering T. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 1991; 9 (supl. 8): S34–S38.
13. Fagard R., Staessen J., Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressure: a meta-analysis of comparative studies. *J. Hypertens.* 1995; 13: 823–829.
14. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. i wsp. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
15. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M. i wsp. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536.
16. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. i wsp. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
17. Devereux R.B., Roman M.J., Ganau A. i wsp. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 802–809.
18. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566.

19. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. i wsp. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 345–352.
20. Devereux R.B. Hypertensive cardiac hypertrophy, pathophysiology and clinical characteristics. W: Laragh J.H., Brenner B.M. (red.). *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. Wyd. 2. New York, Raven Press 1995.
21. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
22. Schiffrin E., Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Hypertension* 1991; 4: 303–308.
23. Malek A., Izumo S. Molecular aspects of signal transduction of shear stress in the endothelial cell. *J. Hypertens.* 1994; 12: 989–999.
24. Luscher T. The endothelium: target and promoter of hypertension? *Hypertension* 1990; 15: 482–485.
25. Herold M., Cornelissen G., Loeckinger A. i wsp. About 8-hour variation of circulating human endothelin-1. *Peptides* 1998; 15: 821–825.
26. Hwang Y., Hsieh T., Lee Y., Tsai J. Circadian rhythm of urinary endothelin-1 excretion in mild hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1344–1351.
27. Jensen L., Pedersen E. Nocturnal blood pressure and relation to vasoactive hormones and renal function in hypertension and chronic renal failure. *Blood Press.* 1997; 6: 332–342.
28. Yang Z., Richard V., von Segesser L. i wsp. Threshold concentrations endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. A new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990; 82: 188–195.
29. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.
30. Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 113S–120S.
31. Bhatt D., James G., Pickering T. i wsp. Relation of arterial pressure level and variability to left ventricular geometry in normotensive and hypertensive adults. *Blood Press. Monit.* 1996; 1: 415–424.
32. Ganau A., Arru A., Saba P.S. i wsp. Stroke volume and left heart anatomy in relation to plasma volume in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1991; 9: 150–151.
34. Jaroch J., Łoboz-Grudziń K., Kowalska A. Left ventricular systolic function and haemodynamics in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension. *Cardiovasc. Imag.* 1998; 10: 159–164.