

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

Ocena zależności pomiędzy funkcją i czynnością lewej komory a wybranymi wykładnikami czynności nerek, kwasem moczowym oraz TGF- β i VEGF u chorych z nowo wykrytym nadciśnieniem tętniczym

Assessment of the relationship amongst the function and activity of the left ventricle and kidneys function, the uric acid and TGF- β , VEGF in patients with untreated hypertension

Summary

Background Aim of the study was to evaluate the relationship among morphological and functional changes in the cardiovascular system and function of kidneys, uric acid as well as TGF- β and VEGF.

Material and methods We examined 30 ambulatory patients (9 Female and 21 Male), aged 18–50 years with non-treated essential hypertension (HT). The control group was of 16 healthy volunteers with age and gender matched (C).

Results In hypertension (HT) blood pressure was higher than control (C): systolic (148.88 ± 6.39 mm Hg *vs.* 115 ± 9.66 mm Hg), diastolic (95 ± 4.35 mm Hg *vs.* 68.44 ± 8.11 mm Hg), pulse pressure (53.83 ± 6.65 mm Hg *vs.* 46.56 ± 5.39 mm Hg). We did not reveal significant differences in serum concentration of TGF- β and VEGF be-

tween the examined and the control group. In HT the significant positive correlation between VEGF and pulse pressure ($r = 0.41$, $p < 0.03$) was observed. Only multifactorial correlation showed that LVMI was related to GFR and NAG excretion ($r = 0.66$, $p < 0.003$) but no correlation was found between uric acid and function of structure cardiovascular system in hypertensive patient.

Conclusions Our study suggested that both VEGF and TGF- β in the early period of arterial hypertension can take a part in development of cardiovascular system complications and kidney function.

key words: hypertension, TGF- β , VEGF, uric acid
Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 3, pages 158–166.

Adres do korespondencji: lek. Dorota Śmigiel-Staszak
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. A. Jurasza
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego występują we wczesnym okresie trwania nadciśnienia tętniczego. Z tego powodu zarówno ocenę

masy lewej komory (LVM, *left ventricle mass*) na podstawie badania echokardiograficznego, jak i oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy można uznać za czułe wskaźniki rozwoju powikłań sercowych [1]. Rezultaty badań klinicznych dowodzą, że w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze wzrost stężenia kwasu moczowego o jedno odchylenie standardowe zwiększa ryzyko przerostu mięśnia sercowego o 75% [2–4]. Bickel i wsp. zaobserwowali, że w grupie pacjentów bez współistnienia nadciśnienia tętniczego, otyłości i zaburzeń lipidowych podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowych [5].

W ścisłym powiązaniu z przebudową i czynnością serca rolę odgrywa również budowa ściany naczyń i ich funkcja. W procesie tym uczestniczy między innymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Indukuje angiogenezę, ale i bierze udział w utrzymaniu prawidłowej budowy nowo powstałych naczyń. Do tego celu wykorzystywane jest jego działanie jako czynnika stymulującego syntezę kolagenu typu I i II [6].

Zhao i wsp. odnotowali, że VEGF pełnił rolę czynnika prozapalnego i miażdżycowego w naczyniach, natomiast nie uczestniczył w procesie przerostu mięśnia sercowego [7]. Na podstawie badań zarówno doświadczalnych, jak i w grupie chorych na cukrzycę typu 1 i 2 wykazano, że VEGF przyczynia się do przerostu i proliferacji cewek i kłębuszków nerkowych w odpowiedzi na zmniejszenie ilości nefronów. Spadek VEGF jest związany z rozwojem stwardnienia kłębuszków nerkowych i włóknienia śródmiąższu w pozostałej części nerki [8]. Podawanie VEGF do nerek szczurów powodowało wzrost przepływu krwi, nie miało jednak przełożenia na wzrost filtracji kłębuszkowej czy selektywność błony podstawnej kłębuszka [9].

Przedmiotem obserwacji autorów niniejszej pracy był również odmienny udział transformującego czynnika wzrostu (TGF- β , *transforming growth factor β*) w rozwoju powikłań narządowych. Wiadomo, że hamuje on migrację komórek zapalnych do przestrzeni podśródbłonkowej, a pobudzając procesy włóknienia przyczynia się do stabilizacji blaszki miażdżycowej. Odgrywa ponadto istotną rolę w patogenezie chorób przebiegających z patologicznym włóknieniem, takich jak marskość wątroby, glomerulopatie, włóknienie śródmiąższowe płuc i inne. Poprzez stymulację procesów włóknienia przyczynia się do powstania niekorzystnego remodelingu pozawałowego [10].

Czynnik TGF- β może być elementem rokowniczym w progresji przewlekłej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 1, a także wykładnikiem sku-

teczności nefroprotekcji podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny [11].

U pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym Zhu i wsp. wykazali wyższe stężenie TGF- β w surowicy oraz związek z wydalaniem albumin z moczem. Terapia inhibitorami konwertazy angiotensyny i/lub lekami blokującymi receptory AT1 powodowała obniżenie stężenia TGF- β . W związku z tym autorzy sugerowali, że monitorowanie stężenia TGF- β można traktować jako marker w progresji uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego [12].

Celem pracy była próba ustalenia związku pomiędzy zmianami morfologicznymi i czynnościowymi w układzie sercowo-naczyniowym a czynnością nerek, kwasem moczowym oraz TGF- β i VEGF.

Material i metody

Badaniom poddano grupę 30 chorych w wieku 18–50 lat z pierwotnym, dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym.

Kryteria wyłączenia stanowiły: wtórne nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, choroby wątroby, przewlekła choroba nerek z przesączaniem kłębuszkowym poniżej 60 ml/min/1,73 m² oraz brak zgody pacjenta na przeprowadzenie badania.

Grupę kontrolną stanowiło 16 zdrowych ochotników (7 kobiet i 9 mężczyzn), z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, w wieku 29–51 lat (zgodnych wiekowo z grupą badaną). Protokół badania KB/104/2004 został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną działającą przy *Collegium Medicum* w Bydgoszczy.

W warunkach ambulatoryjnych każdego pacjenta poddano badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu. Ciśnienie tętnicze badano przy użyciu standardowego sfigmomanometru rtęciowego, metodą Korotkowa (faza I i V) po 5 minutach w pozycji siedzącej osoby badanej, w czasie trzech kolejnych wizyt w poradni z dokładnością do 5 mm Hg, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT).

Średnie ciśnienie tętnicze obliczano ze wzoru:

$$\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3 \times (\text{SBP} - \text{DBP})$$

gdzie:

MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze

DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

Za ciśnienie tętna uznano różnicę między SBP i DBP.

U wszystkich badanych określono następujące parametry: masę ciała [kg], wzrost [cm], obliczono BMI [kg/m²], powierzchnię masy ciała (BSA, *body surface area*) według wzoru Gehana i George'a.

U wszystkich w grupie kontrolnej i grupie chorych wykonano badanie echokardiograficzne serca, EKG, USG jamy brzusznej oraz ocenę dna oka.

Badania echokardiograficzne wykonano aparatem ALOKA SSD-3500SV, przy użyciu głowicy o częstotliwości 2,5 MHz.

W badaniu dopplerowskim metodą pulsacyjną, z bramką umiejscowioną na szczycie płatków zastawki mitralnej mierzono E max i A max, na podstawie uzyskanych wyników obliczono:

$$E/A = E \text{ max}/A \text{ max}$$

Podczas obrazowania *M-mode* mierzono jamę lewej komory; na wysokości nici ścięgniętych zastawki mitralnej oceniano wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, grubość przegrody międzykomorowej i tylnej ściany serca. Masę lewej komory obliczono na podstawie wzoru Devereux i wsp. [13].

Indeks masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) obliczono dzieląc wartość LVM przez BSA w metrach. Wskaźnikiem przerostu masy lewej komory zgodnie z kryteriami ESH/ESC 2007 roku była wartość LVMI powyżej 125 g/m² dla mężczyzn i LVMI powyżej 110 g/m² dla kobiet [14].

W kolejnym etapie badani zostali przeszkoleni w zakresie przeprowadzenia dobowych zbiórek moczu. W 24-godzinnej zbiórce moczu oznaczano wydalanie kreatyniny, kwasu moczowego i N-acetylo-β-D-glukozaminidaza (NAG). Następnego dnia rano, po zakończeniu zbiórki moczu, na czczo pobierano krew z żyły odłokciowej w celu oznaczenia stężenia glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) i frakcji: LDL i HDL oraz TGF-β i VEGF. Surowica krwi po odwirowaniu oraz mocz były przechowywane w temperaturze -70°C.

Wskaźnik frakcyjnego wydalania kwasu moczowego obliczono ze wzoru:

$$FE_{\text{kwas moczowy}} \% = UA_{\text{ur}}/UA_s \times Cr_s/Cr_{\text{ur}} \times 100$$

gdzie:

UA_{ur} — stężenie kwasu moczowego w moczu

UA_s — stężenie kwasu moczowego w surowicy

Cr_s — stężenie kreatyniny w surowicy

Cr_{ur} — stężenie kreatyniny w moczu

Wskaźnik eGFR obliczano według wzoru MDRD:

$$GFR = 186,3 \times (\text{stężenie kreatyniny}) - 1,154 \times (\text{wiek}) - 0,203 \times C$$

Dane do analizy statystycznej gromadzono w postaci arkusza programu Excel 2003 (Microsoft Cor-

poration 2003). Analizę statystyczną wyników wykonano przy użyciu programu Statistica 6.0 PL (StatSoft, Inc. 2001).

Wszystkie dane liczbowe przedstawiono jako średnie arytmetyczne ± odchylenie standardowe średniej, a także w postaci mediany. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej zgodność rozkładu poszczególnych zmiennych z rozkładem normalnym weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W celu oceny istotności różnic w grupie badanej i kontrolnej między zmiennymi o rozkładzie odbiegającym od normalnego zastosowano test Manna-Whitneya. Dla porównania danych, których rozkład był zgodny z rozkładem normalnym posłużono się testem *t*-Studenta dla zmiennych o jednorodnych wariancjach oraz testem Q Cochran-Coxa w przypadku niejednorodnych wariancji. Jednorodność wariancji sprawdzono przy użyciu testu Browna-Forsythe'a.

Korelacje między parametrami sprawdzano współczynnikiem korelacji liniowej Pearsona (w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym) oraz Spearmana (dla zmiennych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym). Interpretację korelacji oparto na następującym kryterium: ($r < 0,10$) — brak korelacji, ($0,10 \geq r < 0,30$) — słaba korelacja, ($0,30 \geq r < 0,50$) — umiarkowana korelacja, ($0,50 \geq r < 0,70$) — silna korelacja, ($r \geq 0,70$) — bardzo silna korelacja [15].

We wszystkich analizach statystycznych za wartość graniczną dla współczynnika prawdopodobieństwa przyjęto $p < 0,05$. Wartości statystycznie znamienne oznaczono w tabelach czcionką wytłuszczoną.

Wyniki

Charakterystykę kliniczną pacjentów z grupy z nadciśnieniem tętniczym oraz grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli I.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną charakteryzowali się wyższą wartością LVMI (tab. II), mimo że grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym nie było podstaw do rozpoznania przerostu masy lewej komory, czyli LVMI powyżej 110 g/m² u kobiet i LVMI powyżej 125 g/m² u mężczyzn.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stężeniami TGF-β oraz VEGF w surowicy w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej (tab. III).

Na podstawie analizy wieloczynnikowej, w której LVMI był zmienną zależną, natomiast jako zmienne niezależne zastosowano GFR, NAG i HDL

Tabela I. Podstawowa charakterystyka badanych grup**Table I.** Essential characteristics of the investigated groups

Parametr	Grupa badana (n = 30)			Grupa kontrolna (n = 16)			Wartość p
	Średnia	SD	Mediana	Średnia	SD	Mediana	
Wiek [lata]	33,70	8,44	35,50	34,69	7,16	31,00	0,93
BMI [kg/m ²]	26,24	2,89	25,77	22,95	2,87	22,81	0,01
SBP [mm Hg]	148,83	6,39	150,00	115,00	9,66	120,00	0,01
DBP [mm Hg]	95,00	4,35	95,00	68,44	8,11	70,00	0,01
MAP [mm Hg]	112,94	4,05	113,33	83,96	8,27	85,00	0,01
PP [mm Hg]	53,83	6,65	55,00	46,56	5,39	50,00	0,01

Tabela II. Frakcja wyrzutowa, indeks masy lewej komory serca oraz wskaźnik E/A w grupie badanej i kontrolnej**Table II.** The ejection fraction, left ventricle mass index and the E/A in the investigated groups

Parametr	Grupa badana (n = 30)			Grupa kontrolna (n = 16)			Wartość p
	Średnia	SD	Mediana	Średnia	SD	Mediana	
EF (%)	65,01	6,62	64,20	64,66	2,93	65,00	0,81
LVMI [g/m ²]	96,94	15,57	99,48	81,49	14,11	83,00	0,01
E/A	1,36	0,31	1,33	1,43	0,29	1,43	0,45

Tabela III. Stężenie TGF- β oraz VEGF w surowicy w grupie badanej i kontrolnej**Table III.** TGF- β and VEGF concentration in serum in the investigated groups

Parametr	Grupa badana (n = 30)			Grupa kontrolna (n = 16)			Wartość p
	Średnia	SD	Mediana	Średnia	SD	Mediana	
TGF- β [ng/ml]	38,99	7,69	40,19	38,60	8,11	38,17	0,88
VEGF [pg/ml]	353,96	200,32	303,94	322,04	138,02	293,07	0,57

stwierdzono, że udział tych czynników w przeroście lewej komory wyniósł 66% w grupie badanej i 71% w grupie kontrolnej. Wpływ dobowego wydalania NAG oraz HDL jako zmiennych niezależnych na LVMI, jako zmiennej zależnej w analizie regresji przeprowadzonej w grupie kontrolnej nie był jednak znamienny statystycznie.

Dyskusja

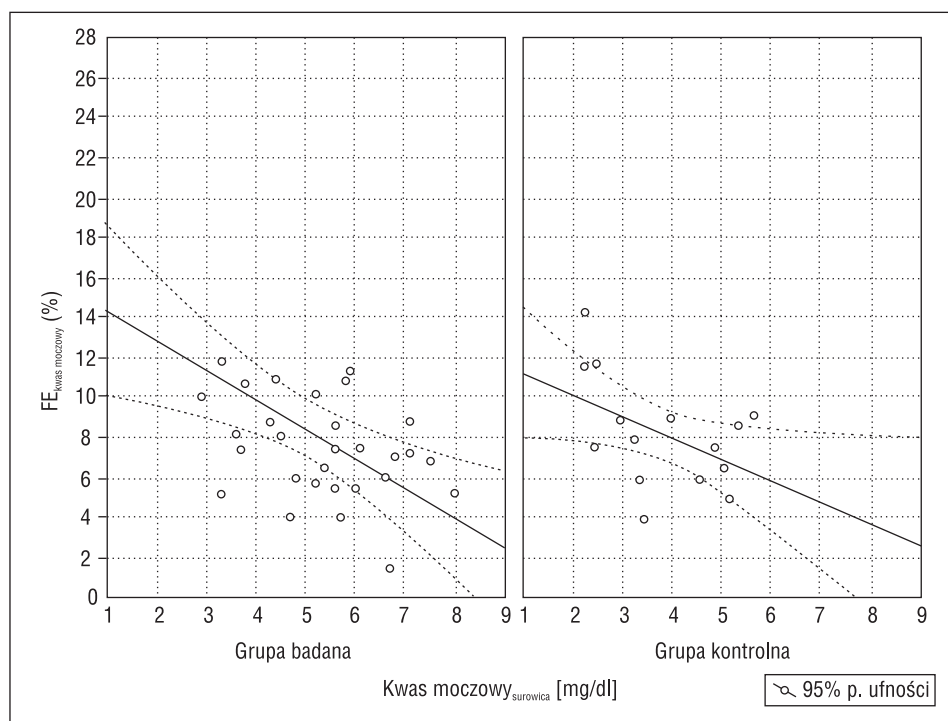
Nadciśnienie tętnicze i podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy mają kilka wspólnych cech. Mogą występować przez dłuższy czas bez wyraźnych objawów klinicznych i są zdefiniowane przez przyjęcie arbitralnej granicy między stanem prawidłowym a patologią. Związek między podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w osoczu

a występowaniem nadciśnienia tętniczego został wykazany w wielu badaniach [16–19].

Wyniki badań własnych potwierdziły dotychczasowe obserwacje, że stężenie kwasu moczowego w surowicy jest istotnie wyższe u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem (tab. IV). Godny uwagi jest fakt, iż chorzy z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się nie tylko znamienne statystycznie wyższym (o ok. 35%) stężeniem kwasu moczowego w osoczu, ale także większym jego dobowym wydalaniem z moczem przy tej samej wielkości frakcyjnego wydalania. Wyniki przedstawione w tabeli IV wskazują, iż udział cewek w wydalaniu kwasu moczowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej był nie tylko taki sam, ale najprawdopodobniej również podlegał takim samym mechanizmom regulacyjnym. Sugeruje to jednakowa zależność mię-

Tabela IV. Stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz jego wydalanie z moczem w grupie badanej i kontrolnej
Table IV. The concentration of the uric acid in serum and uric acid excretion in the investigated groups

Kwas moczowy	Grupa badana (n = 30)			Grupa kontrolna (n = 16)			Wartość p
	Średnia	SD	Mediana	Średnia	SD	Mediana	
Surowica [mg/dl]	5,25	1,44	5,50	3,88	1,29	3,65	0,01
Dobowe wydalanie (mg/24 h)	807,78	438,53	750,50	472,39	189,12	450,60	0,01
FE _{kwas moczowy} (%)	8,08	4,22	7,37	8,08	2,71	7,72	0,61



Rycina 1. Zależność między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a jego frakcyjnym wydalaniem z moczem. W grupie badanej $r = -0,38$, $p = 0,04$; w grupie kontrolnej $r = -0,52$, $p = 0,04$

Figure 1. Correlation between concentration of the uric acid in serum and uric acid fractional excretion. In hypertensives $r = -0,38$, $p = 0,04$; in control $r = -0,52$, $p = 0,04$

dzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy i jego frakcyjnym wydalaniem z moczem. W badaniu własnym wyznaczono wzory funkcji korelacji liniowej między frakcyjnym wydalaniem kwasu moczowego a jego stężeniem w surowicy w obu grupach (ryc. 1). Z modeli tych wynika, że w grupie badanej wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy o 1 mg/dl powoduje zwiększenie frakcyjnego wydalania kwasu moczowego o 1,49%, w grupie kontrolnej natomiast tylko o 1,08%. Można zatem na tej podstawie wykazać, że wpływ stężenia kwasu moczowego w surowicy na jego frakcyjne wydalanie był o 38% wyższy w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie kontrolnej.

Frakcyjne wydalanie kwasu moczowego jest wskaźnikiem wielkości całkowitej jego reabsorpcji cewkowej w całym nefronie. Według Gutmana,

u osób zdrowych wynosi ono $7,6 \pm 2,4\%$ [20]. Wyższe wartości uzyskał Breckenridge ($12,7 \pm 3,2\%$) [21]. Można zatem przypuszczać, że obserwowane w badaniu własnym podwyższone stężenie kwasu moczowego nie było wynikiem jego upośledzonego transportu cewkowego, który mógłby pośrednio sygnalizować uszkodzenie tkanki cewkowo-śródmieżsowej.

Wiadomo, że hiperurykemia w zespole metabolicznym może stymulować uwalnianie cytokin prozapalnych oraz wywoływać dysfunkcję śródbłonna. Choi i Ford przedstawili szczególny związek między stężeniem kwasu moczowego i hiperglikemią — „bell-shaped relation” [22]. Stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrastało do momentu osiągnięcia stężenia HbA_{1c} 6–6,9%. Przy dalszym wroście stężenia hemoglobiny obserwowano obniżanie stęże-

Tabela V. Wartości współczynnika korelacji liniowej między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a frakcją wyrzutową, indeksem masy lewej komory serca oraz wskaźnikiem E/A w grupie badanej i kontrolnej

Table V. Correlation between urinary acid in serum and ejection fraction, left ventricle mass index, as well as E/A in the investigated groups

Korelacje liniowe	Grupa badana (n = 30)		Grupa kontrolna (n = 16)	
	Wartość r	Wartość p	Wartość r	Wartość p
Kwas moczowy _{surowica} /EF	-0,22	0,23	-0,36	0,18
Kwas moczowy _{surowica} /LVMI	0,20	0,29	0,54	0,03
Kwas moczowy _{surowica} /E/A	0,20	0,30	-0,30	0,26

Tabela VI. Wartości współczynnika korelacji liniowej między filtracją kłębuszkową a frakcją wyrzutową, indeksem masy lewej komory serca oraz wskaźnikiem E/A w grupie badanej i kontrolnej

Table VI. Correlation between glomerular filtration rate and ejection fraction, left ventricle mass index, as well as E/A in the investigated groups

Korelacje liniowe	Grupa badana (n = 30)		Grupa kontrolna (n = 16)	
	Wartość r	Wartość p	Wartość r	Wartość p
eGFR/EF	-0,01	0,97	0,15	0,58
eGFR/LVMI	0,35	0,06	-0,60	0,01
eGFR/E/A	0,20	0,29	0,31	0,25

nia kwasu moczowego. Badanie to sugeruje, że udział kwasu moczowego w procesie uszkodzenia narządowego jest nie tylko jednoznaczny, ale również może zmieniać się wraz z czasem trwania choroby. Z analizy wyników badań własnych wynika, że tylko w grupie kontrolnej występuje silna dodatnia korelacja między stężeniem kwasu moczowego a LVMI (tab. V). Należy przypuszczać, że kwas moczowy może być czynnikiem sprzyjającym rozwojowi powikłań narządowych, niekoniecznie zaś bierze natomiast udział w procesie podtrzymującym ten stan.

Wobec przedstawionych danych interesujące jest, że tylko w grupie kontrolnej obserwowano statystycznie istotną ujemną korelację między LVMI a przesączaniem kłębuszkowym, takiej zależności nie obserwowano natomiast w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym (tab. VI). Potwierdzają to wcześniejsze doniesienia, że nawet u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym pogorszenie funkcji nerek może być niezależnym czynnikiem ryzy-

Tabela VII. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej: LVMI [g/m²] w grupie badanej

Table VII. Multiple regression of LVMI [g/m²] as dependent variable in hypertensive group

Zmienna zależna: LVMI [g/m ²]	BETA	p
eGFR [ml/min/1,73]	0,35	0,05
NAG [IU/g kreat.]	-0,51	0,01
HDL [mg/dl]	-0,35	0,05
	r = 0,66	p < 0,0032

Tabela VIII. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej: LVMI [g/m²] w grupie kontrolnej

Table VIII. Multiple regression of LVMI [g/m²] as dependent variable in control group

Zmienna zależna: LVMI [g/m ²]	BETA	p
eGFR [ml/min/1,73]	-0,55	0,03
NAG [IU/g kreat.]	-0,08	0,73
HDL [mg/dl]	-0,35	0,14
	r = 0,71	p < 0,0487

ka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [23]. Interesujących spostrzeżeń dotyczących grupy z nadciśnieniem tętniczym dostarczyła analiza wieloczynnikowa, na podstawie której oceniano zależność między GFR, NAG a LVMI (tab. VII). Sugeruje ona, że wielkość przerostu mięśnia lewej komory w nadciśnieniu tętniczym jest powiązana nie tylko z wielkością filtracji kłębuszkowej, ale również z czynnością śródmięszu. Stąd też oceniając ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy wziąć pod uwagę czynność całej nerki, nie zaś jak się dotychczas przyjmuje — zmiany filtracji kłębuszkowej.

W piśmiennictwie dostępne są liczne dane wskazujące, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [24–29]. Jednocześnie istnieją dane, które podkreślają, że niskie stężenie kwasu moczowego wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu Lee i wsp. obserwowano podwyższony wskaźnik śmiertelności zarówno przy stężeniu kwasu moczowego poniżej 6,5 mg/dl, jak i powyżej 9,0 mg/dl — omawiana zależność przebiegała w postaci tak zwanej krzywej J [30]. Podobne wyniki obserwowano zarówno w badaniu Verdecchia i wsp. u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i Lehto i wsp. w grupie chorych na cu-

krzywą typu 2 [27, 31]. Mechanizm tych zależności nie jest dokładnie poznany. Postuluje się, że obserwowany wzrost śmiertelności u pacjentów z hipourykemią może być związany z nasileniem stresu oksydacyjnego. Wiadomo również, że obniżone stężenie kwasu moczowego w surowicy może odzwierciedlać stopień niedożywienia [31].

Zaburzenia w funkcjonowaniu śródbłonna wyprzedzają o kilka lat kliniczne objawy choroby [32]. U chorych na nadciśnienie tętnicze epizody sercowo-naczyniowe, czyli ostry zespół wieńcowy, nagła śmierć sercowa, udar niedokrwienny mózgu i zabiegi rewaskularyzacji w krążeniu wieńcowym lub obwodowym występują niemal wyłącznie w przypadku współistnienia dysfunkcji śródbłonna. Ryzyko wystąpienia tych epizodów jest wprost proporcjonalne do jego uszkodzenia [33–35]. Mimo rozległej wiedzy na temat budowy, jak i czynności śródbłonna nadal występują kontrowersje w zakresie oceny jego zaburzeń. W omawianym badaniu własnym wykorzystano ocenę VEGF w osoczu, który wraz ze swoimi receptorami odgrywa istotną rolę w proliferacji komórek śródbłonna i angiogenezie. Postuluje się również istotny udział tego czynnika w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego [36]. W badaniach na modelu zwierzęcym dożylne podawanie angiotensyny wiązało się z rozwojem zmian zapalnych i remodelingu w naczyniach. Wydaje się, że VEGF odgrywa kluczową rolę w procesach zapalnych i wywoływaniu zmian strukturalnych naczyń, indukowanych przez angiotensynę II. Powyższe działania spowalniane są przez blokadę swoistych receptorów dla VEGF. Zhao i wsp. odnotowali, że VEGF pełnił rolę czynnika prozapalnego i miażdżycowego w naczyniach, natomiast nie uczestniczył w procesie przerostu mięśnia sercowego [7].

Brak istotnych różnic w stężeniach VEGF w surowicy między chorymi na nadciśnienie tętnicze a grupą kontrolną (tab. III) można próbować wytłumaczyć krótkim czasem trwania choroby. Z kolei obecność umiarkowanej dodatniej znamiennej statystycznie korelacji między ciśnieniem tętna a VEGF w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze (tab. IX) może pośrednio sugerować związek przyczynowy między procesem naczyniotworzenia a wzrostem sztywności naczyń. Ponadto, dokładna interpretacja i znaczenie kliniczne oznaczanych w niniejszej pracy stężeń VEGF w osoczu jest utrudniona wobec istniejących wątpliwości odnośnie jego korzystnej — naczynioochronnej lub niekorzystnej — prozapalnej roli w patogenezie między innymi nadciśnienia tętniczego [7]. Z drugiej strony obserwowana jedynie w grupie kontrolnej umiarkowana ujemna korelacja liniowa między VEGF a TGF- β w surowicy ($p < 0,02$, $r = -0,57$) sugeruje istnienie samoogra-

Tabela IX. Wartości współczynnika korelacji liniowej między VEGF a TGF- β , frakcyjnym wydalaniem kwasu moczowego, skurczowym ciśnieniem tętniczym i ciśnieniem tętna w grupie badanej i kontrolnej

Table IX. Correlation between VEGF and TGF- β , uric acid fractional excretion, systolic blood pressure as well as pulse pressure in the investigated groups

Korelacje liniowe	Grupa badana (n = 30)		Grupa kontrolna (n = 16)	
	Wartość r	Wartość p	Wartość r	Wartość p
VEGF/TGF- β	0,19	0,34	-0,57	0,02
VEGF/FE _{kwas moczowy}	-0,32	0,09	0,21	0,43
VEGF/SBP	0,28	0,14	-0,28	0,29
VEGF/PP	0,41	0,03	-0,20	0,44

Na podstawie analizy wieloczynnikowej, w której LVMI był zmienną zależną, natomiast jako zmienne niezależne zastosowano GFR, NAG i HDL stwierdzono, że udział tych czynników w przeroście lewej komory wyniósł 66% w grupie badanej i 71% w grupie kontrolnej. Wpływ dobowego wydalania NAG oraz HDL jako zmiennych niezależnych na LVMI, jako zmiennej zależnej w analizie regresji przeprowadzonej w grupie kontrolnej nie był jednak znamienny statystycznie.

niczającego mechanizmu regulującego nie tylko stężenie, ale i być może samo działanie tych dwóch cytokin u zdrowych osób. Brak tej zależności w grupie badanej nie przesądza o tym, czy jest to przyczyna, czy też skutek nadciśnienia tętniczego. Nie można jednak wykluczyć, że ten stan może mieć znaczenie w rozwoju powikłań narządowych. Jednocześnie nie bez znaczenia może być fakt, iż stężenia omawianych czynników w przedstawionej pracy oznaczano w surowicy, a nie pobierano bezpośrednio z miejsca ich działania.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych kaptoprilem stwierdzono obniżenie stężenia TGF- β po 6 miesiącach terapii oraz odwrotną korelację między zmianami jego stężenia a GFR po 2 latach terapii. Korelacja ta była silniejsza u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek. Reasumując, TGF- β może być czynnikiem rokowniczym w progresji przewlekłej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 1, a także wykładnikiem skuteczności nefroprotekcji podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny [37].

Porreca i wsp. obserwowali zwiększoną ekspresję genu i zdolność wytwarzania TGF- β w monocytach krwi obwodowej u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze [38].

Ponadto stwierdzono wyższe stężenie TGF- β w surowicy oraz związek z wydalaniem albumin z moczem. Terapia inhibitorami konwertazy angiotensyny i/lub lekami blokującymi receptory AT1 powodowała obniżenie stężenia TGF- β . W związku z tym autorzy sugerowali, że monitorowanie stężenia TGF- β można traktować jako marker w progresji uszkodzenia nerek, w przebiegu nadciśnienia tętniczego [12].

Scaglione i wsp. wskazali na możliwość odwrócenia niekorzystnych procesów włóknienia mięśnia sercowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia sercowego przy zastosowaniu podwójnej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron. W przedstawionym badaniu zaobserwowali oni obniżenie stężenia TGF- β , a także zmniejszenie masy lewej komory, przy czym nie było znaczących różnic w redukcji ciśnienia tętniczego [39].

W przedstawionej pracy nie stwierdzono zwiększonego stężenia czynnika TGF- β we krwi obwodowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu ze zdrowymi osobami (tab. III). Rozbieżność między wynikami badań własnych a cytowanymi, może wynikać z tego, że przedmiotem badań innych autorów byli chorzy o bardziej zaawansowanych zmianach narządowych. Podkreślenia wymaga fakt, że w omawianym badaniu własnym w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze w badaniu echokardiograficznym serca nie było podstaw do rozpoznania przerostu mięśnia lewej komory. Wyniki te są zgodne z niektórymi wcześniejszymi obserwacjami klinicznymi, w których także nie wykazano związku między stężeniem TGF- β we krwi u pacjentów a wartością ciśnienia tętniczego krwi czy LVH [40, 41].

Wnioski

1. U chorych z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi cechami uszkodzenia mięśnia sercowego i naczyń występują zaburzenia gospodarki purynowej.

2. Przedstawione badanie sugeruje, że zarówno VEGF, jak i TGF- β we wczesnym okresie nadciśnienia tętniczego mogą odgrywać rolę w rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy była próba ustalenia związku między zmianami morfologicznymi i czynnościowymi w układzie sercowo-naczyniowym a czynnością nerek, kwasem moczowym oraz TGF- β i VEGF.

Materiał i metody Badaniem objęto 30 pacjentów (9 kobiet i 21 mężczyzn) w wieku 18–50 lat z dotychczas nieleczonym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Grupę kontrolną stanowiło odpowiednio dobranych 16 zdrowych ochotników.

Wyniki Chorzy z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą kontrolną: skurczowe-

go ($148,88 \pm 6,39$ mm Hg *vs.* $115 \pm 9,66$ mm Hg), rozkurczowego ($95 \pm 4,35$ mm Hg *vs.* $68,44 \pm 8,11$ mm Hg) i ciśnienia tętna ($53,83 \pm 6,65$ mm Hg *vs.* $46,56 \pm 5,39$ mm Hg). Badane grupy nie różniły się pod względem wydalania NAG oraz stężenia TGF- β i VEGF w surowicy. W grupie osób z nadciśnieniem tętniczym wystąpiła istotnie statystycznie dodatnia korelacja między stężeniem VEGF a ciśnieniem tętna ($r = 0,41$, $p < 0,03$). Jedynie w analizie wieloczynnikowej wykazano, że LVMI zależy od GFR i wydalania NAG ($r = 0,66$, $p < 0,003$), nie wykazano korelacji między kwasem moczowym a czynnością układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wnioski W przedstawionym badaniu sugeruje się, że zarówno VEGF, jak i TGF- β we wczesnym okresie nadciśnienia tętniczego mogą odgrywać rolę w rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, TGF- β , VEGF, kwas moczowy

Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 3, strony 158–166.

Piśmiennictwo

- Iwashima Y., Horio T., Kamide K., Rakugi H., Ogihara T., Kawano Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 47: 195–202.
- Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B., Levy D., Kannel W.B., Asan R.S. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28–33.
- Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. i wsp. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 991–996.
- Lin K.C., Tsao H.M., Chen C.H., Chou P. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1152–1158.
- Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. i wsp. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2002; 1: 12–17.
- Salgado R., Benoy I., Bogers J. i wsp. Platelets and vascular endothelial growth factor (VEGF): a morphological and functional study. *Angiogenesis* 2001; 4: 37–43.
- Zhao Q., Ishibashi M., Hiasa K., Tan C., Takeshita A., Egashira K. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertension* 2004; 44: 264–270.
- Schrijvers B.F., Flyvbjerg A., De Zeeuw D.L. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int.* 2004; 65: 2003–2017.
- Klanke B., Simon M., Röckl W., Weich H.A., Stolte H., Gröne H.J. Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF) on haemodynamics and permselectivity of the isolated perfused rat kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 875–885.

10. Chen K., Mehta J.L., Li D., Joseph L., Joseph J. Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II. *Circ. Res.* 2004; 95: 1167–1173.
11. Scharma K., Eltayeb B.O., McGowan T.A. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor beta 1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 818–823.
12. Zhu S., Liu Y., Wang L., Meng Q.H. Transforming growth factor- β 1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2841–2846.
13. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. i wsp. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450–458.
14. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
15. Góralski A. Metody opisu i wnioskowania statystycznego w psychologii. Warszawa, PWN 1974: 34.
16. Tykarski A. Evolution of renal handling of uric acid in essential hypertension: hiperurycemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364–368.
17. Alper A.B., Chen W., Yau L., Srinivasan S., Hamm L.L., Berenson G. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34–38.
18. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertens.* 2003; 42: 474–480.
19. Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H., Matsuo Y., Suzuki K., Tataru K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur. J. Epidemiol.* 2003; 18: 523–530.
20. Gutman A. Renal excretion of uric acid in normal and gouty man. *Arth. Rheum.* 1965; 8: 665–670.
21. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; 1: 15–28.
22. Choi H.K., Ford E.S. Hemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels — the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology* 2008; 47: 713–714.
23. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., López-Molina R. i wsp. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 292: 1238–1244.
24. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404–2410.
25. Hoeggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. i wsp. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65: 1041–1049.
26. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. i wsp. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183–1190.
27. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072–1078.
28. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K. i wsp. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1546–1551.
29. Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G., Suga S., Fogo A.B. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 225–234.
30. Lee S.M., Lee A.L., Winters T.J. i wsp. Low serum uric acid level is a risk factor for death in incident hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 79–85.
31. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–639.
32. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., Robinson J., Deanfield J.E. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1468–1474.
33. Perticone F., Maio R., Tripepi G., Zoccali C. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation* 2004; 110: 821–825.
34. Gryglewski R.J., Uracz W., Swies J. i wsp. Comparison of endothelial pleiotropic actions of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; 947: 229–245.
35. Schumacher A., Seljeflot I., Sommervoll L., Christensen B., Otterstad J.E., Arnesen H. Increased levels of endothelial haemostatic markers in patients with coronary heart disease. *Thromb. Res.* 2002; 105: 25–31.
36. Felmeden D.C., Spencer C.G., Belgore F.M., Blann A.D., Beevers D.G., Lip G.Y. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 11–20.
37. Scharma K., Eltayeb B.O., McGowan T.A. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor beta 1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am. J. Kidney. Dis.* 1999; 34: 818–823.
38. Porreca E., Di Febbo C., Mincione G. i wsp. Increased transforming growth factor- β 1 production and gene expression by peripheral blood monocytes of hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 91: 1450–1456.
39. Scaglione R., Argano C., Di Chiara T. i wsp. Effect of dual blockade of renin-angiotensin system on TGF β 1 and left ventricular structure and function in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 307–315.
40. Derhaschnig U., Shehata M., Herkner H. i wsp. Increased levels of transforming growth factor- β 1 in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 3: 207–211.
41. Frossard P.M., Pravica V., Perrey C., Hutchinson I.V., Lukic M.L. Lack of association between human TGF- β 1 gene variants and primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 944–950.