

Udział aldosteronu i bradykininy w patogenezie przerostu mięśnia lewej komory serca u osób chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne

Role of aldosterone and bradykinin in pathogenesis of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension

Summary

Background Left ventricular hypertrophy (LVH) as a result of hypertension (HT) is a relevant risk factor for cardiovascular complications. The aim of the study was to assess the role of aldosterone and bradykinin in the pathogenesis of LVH in patients in different stages of HT.

Material and methods The investigations were carried out in 100 hypertensive patients (56 male, 44 female) including 34 patients with mild, 45 with moderate, 21 with severe HT. 31 healthy individuals served as controls. Each subject underwent echocardiographic examination and evaluation of aldosterone serum (ALDO) and bradykinin plasma concentration (BRADY) by radioimmunoassay.

Results Left ventricular hypertrophy was found in 48 patients. ALDO and BRADY were significantly higher in hypertensives with LVH than in the group without LVH. In multivariate analysis ALDO as well as BRADY correlated positively and independently with LVM and LVMI only in the group of severe HT. Independent correlations between BRADY and left ventricular ejection fraction (EF) in the whole group of HT as well as in the control group HT were observed.

Conclusions The results of the study indicate the role of aldosterone in the process of LVH. The role of bradykinin

as a part of neurohumoral counterregulation in cardiac remodelling is also possible.

key words: aldosterone, bradykinin, hypertension, left ventricular hypertrophy

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 3, pages 223–231.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych przyczyn przerostu, czyli zwiększenia masy mięśnia lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*) [1]. Wyniki wielu badań wskazują na to, że w patomechanizmie LVH w nadciśnieniu tętniczym istotną rolę odgrywa nie tylko obciążenie hemodynamiczne, ale również liczne układy i czynniki o działaniu mitogennym, w tym układ renina–angiotensyna–aldosteron. Wyniki badań eksperymentalnych, a także obserwacje kliniczne wskazują nie tylko na udział angiotensyny II, ale także aldosteronu (ALDO) w patomechanizmie LVH, poprzez pobudzenie proliferacji fibroblastów i zwiększenie syntezy kolagenu, co prowadzi do rozrostu tkanki włóknistej. Obecność swoistych dla ALDO receptorów wykazano na powierzchni kardiomiocytów, komórek wsierdza i fibroblastów tkanki śródmiąższowej serca [2, 3].

Bradykinina (BRADY), która ulega degradacji pod wpływem konwertazy angiotensyny II (AII), jest peptydem o działaniu wazodylatacyjnym i pobudzającym produkcję prostacykliny i tlenku azotu [4]. Ist-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Maria Witkowska
Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. L. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: (071) 784–26–11, faks: (071) 784–26–12
e-mail: mar.witkowska@wp.pl



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Charakterystyka badanych chorych oraz grupy kontrolnej: wiek, SBP, DBP, BMI oraz częstość występowania LVH
Table I. Characteristics of the studied population: age, SBP, DBP, BMI and prevalence of LVH

Badany parametr		Grupa kontrolna n = 31	Nadciśnienie tętnicze			Istotność statystyczna różnic (p)			
			Łagodne n = 34	Umiarkowane n = 45	Ciężkie n = 21	1-3	1-4	2-3	2-4
		1	2	3	4				
Wiek (lata)	x	46,4	49,5	60,5	58,7				
	SD	15,4	16,2	15,8	13,0				
	p		ns		ns	0,002	ns	0,02	ns
SBP [mm Hg]	x	122,9	145,9	161,6	183,2				
	SD	9,4	7,1	9,3	13,6				
	p		< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
DBP [mm Hg]	x	80,2	92,2	96,8	110,3				
	SD	5,8	4,6	8,3	10,2				
	p		< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
BMI [kg/m ²]	x	23,7	26,2	28,2	27,9				
	SD	4,1	4,7	5,5	6,0				
	p		ns		ns	< 0,01	ns	ns	ns
Bez LVH	n (%)	31 (100%)	24 (70,6%)	23 (51,1%)	5 (23,8%)				
LVH	n (%)	0 (0%)	10 (29,4%)	22 (48,9%)	16 (76,2%)				

SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie skurczowe; DBP (diastolic blood pressure) — ciśnienie rozkurczowe; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; LVH (left ventricular hypertrophy) — przerost lewej komory; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; ns (not significant) — wartości nieznamienne

nią także dane wskazujące również na jej działanie antyproliferacyjne [5].

Badania na zwierzętach wskazują na rolę BRADY, działającej przez receptor B₂, w hamowaniu nadciśnieniowego LVH [6]. Również przeprowadzone u ludzi badania nad działaniem leków hamujących degradację BRADY — inhibitorów konwertazy angiotensyny — wykazały skuteczność tej grupy leków w zapobieganiu i leczeniu LVH [7, 8].

Celem badania była ocena udziału ALDO oraz BRADY w patogenezie LVH w różnych stadiach nadciśnienia tętniczego i poszukiwanie związków między ich stężeniem a wysokością ciśnienia tętniczego oraz funkcją i masą mięśnia lewej komory serca (LVM, *left ventricular mass*).

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 100 chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne, leczonych w Klinice Kardiologii AM we Wrocławiu oraz u 31 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną.

Zgodnie z klasyfikacją Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2003 roku [9], chorych podzielono na 3 grupy (tab. I):

Grupa I — 34 chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne (24 mężczyzn i 10 kobiet, w wieku 18–75 lat

(śr. wieku — 49,4 roku, odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] — 16,2),

Grupa II — 45 chorych na nadciśnienie tętnicze umiarkowane (21 mężczyzn i 24 kobiet), w wieku 25–93 lat (śr. wieku — 60,5 roku, SD — 15,8),

Grupa III — 21 chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie (11 mężczyzn i 10 kobiet), w wieku 38–83 lat (śr. wieku — 58,7, SD — 13).

Grupę kontrolną stanowiło 31 osób zdrowych, w tym 10 mężczyzn i 21 kobiet w wieku 21–87 lat (średnia 46,4, SD — 15,4), z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, bez LVH.

Ponadto na podstawie badania echokardiograficznego chorych podzielono na (tab. II):

Grupę A — 48 chorych z LVH, w wieku 24–83 lat, w tym 25 mężczyzn i 23 kobiet,

Grupę B — 52 chorych bez LVH, w wieku 18–93 lat, w tym 31 mężczyzn i 21 kobiet.

Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej we Wrocławiu wyraziła zgodę na przeprowadzenie badań — opinia nr KB-966/2002 z 27.10.2002.

Biorące udział w badaniu osoby z nadciśnieniem tętniczym, jak i osoby zdrowe, zostały poinformowane o celu oraz sposobie wykonania badania i wyraziły zgodę na udział w nim.

U wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze na podstawie badań klinicznego i laboratoryjnych wykluczono wtórne nadciśnienie tętnicze i choroby

Tabela II. Wiek, średnie wartości SBP i DBP, BMI u chorych na nadciśnienie tętnicze z i bez LVH**Table II.** Age, average SBP, DBP, BMI in hypertensives with and without LVH

Oznaczone parametry		Chorzy na nadciśnienie tętnicze (n = 100)	
		Bez LVH n = 52	LVH n = 48
Wiek (lata)	x	54,3	58,6
	SD	16,7	15,2
	p	ns	
SBP [mm Hg]	x	159,0	162,7
	SD	15,0	17,7
	p	ns	
DBP [mm Hg]	x	96,5	99,8
	SD	8,1	11,8
	p	ns	
BMI [kg/m ²]	x	27,7	27,3
	SD	5,2	5,7
	p	ns	

SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie skurczowe; DBP (diastolic blood pressure) — ciśnienie rozkurczowe; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; LVH (left ventricular hypertrophy) — przerost lewej komory; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; ns (not significant) — wartości nieznamiennie

współistniejące, które mogły wpływać na badane parametry. Wśród chorych nie występowała niewydolność serca. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia przed rozpoczęciem badania stosowano u 64 chorych — inhibitory konwertazy angiotensyny przyjmowało 53 osoby. Leki hipotensyjne odstawiono na czas równy 5 okresom ich półtrwania w surowicy, przed rozpoczęciem badania. W razie potrzeby, doraznie stosowano leki z grupy antagonistów kanału wapniowego.

Pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiarów ciśnienia tętniczego podstawowego, dokonywano zgodnie z zasadami podanymi przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego [10]. Do obliczeń statystycznych używano średniej z trzech pomiarów.

Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonywano aparatem Sonos 1000 firmy Hewlett Packard, wyposażonym w głowicę o częstotliwości pracy 2,7/3,5 MHz. Z obrazu w prezentacji M, uzyskanego pod kontrolą badania dwuwymiarowego (projekcja przymostkowa, oś długa lewej komory) dokonywano, zgodnie z konwencją Penn, pomiarów wymiaru końcowo-rozkurczowego (LVEDD, *left ventricular end diastolic diameter*) i końcowoskurczowego lewej komory serca, przegrody międzykomorowej (IVSDD, *in-*

terventricular septum diastolic diameter) i ściany tylnej (LVPWDD, *left ventricular posterior wall diastolic diameter*) oraz lewego przedsionka (LA, *left atrium*). W ocenie przyjmowane były wartości średnie z pomiarów 3 cykli serca. Frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wyliczano na podstawie wzoru Teichholtza.

Do określenia masy lewej komory serca zastosowano wzór matematyczny opracowany przez Deveux i Reicheka [11]:

$$LVM = 1,04 ((IVSDD + LVPWDD + LVEDD)^3 - (LVEDD)^3) - 13,6 \text{ g}$$

Wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) obliczano jako iloraz LVM wyrażonej w gramach i powierzchni ciała, wyrażonej w metrach kwadratowych. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego przerost lewej komory rozpoznawano przy wartościach równych i większych od 125 g/m² u mężczyzn i 110 g/m² u kobiet [9].

Pole powierzchni ciała (BSA, *body surface area*) obliczano według wzoru Du Bois'a:

$$BSA = (0,0001) \times (71,84) \times (\text{wzrost [cm]} \times 0,725) \times (\text{masa ciała [kg]} \times 0,425)$$

Oznaczenia laboratoryjne

Krew do oznaczeń pobierano jednorazowo, między godziną 8.00 a 9.00 rano, po 30 minutach spoczynku chorego w pozycji leżącej, przez cewnik założony do żyły odłokciowej w dniu poprzedzającym badanie.

Stężenie ALDO w surowicy oznaczano metodą radioimmunologiczną z użyciem zestawu Radioimmunoassay Kit No.1664 firmy Immunotech i wyrażano w pg/ml.

Stężenie BRADY w osoczu oznaczano za pomocą zestawu RIK 7051 firmy Peninsula. Stężenie BRADY wyrażano w pg/ml.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie z wykorzystaniem programu komputerowego *Statistica for Windows 5.0*. Występowanie rozkładu normalnego cech w poszczególnych grupach sprawdzano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Do oceny jednorodności wariancji w porównywanych grupach używano testu Levena. Stężenie aldosteronu wykazywało rozkład mocno prawoskośny, zatem do obliczeń statystycznych użyto parametru po transformacji logarytmicznej. Analizy istotności różnic pomiędzy grupami dokonywano za pomocą testu *t*-Studenta oraz analizy wariancji i testu *post hoc* Scheffego.

Tabela III. Echokardiograficzne wskaźniki struktury i funkcji serca u chorych na nadciśnienie tętnicze i w grupie kontrolnej
Table III. Echocardiographic parameters of cardiac structure and function in hypertensives and controls

Badany parametr		Grupa kontrolna n = 31	Nadciśnienie tętnicze			Istotność statystyczna różnic (p)			
			Łagodne n = 34	Umiarkowane n = 45	Ciężkie n = 21	1-3	1-4	2-3	2-4
		1	2	3	4				
LA	x	35,9	39,6	40,9	43,0				
	SD	3,5	5,2	5,4	6,1				
	p		0,006		ns	< 0,001	< 0,001	ns	0,02
LVEDD	x	47,3	49,7	50,0	51,1				
	SD	5,6	4,0	5,0	7,1				
	p		ns		ns	ns	ns	ns	ns
IVSDD	x	10,2	12,4	13,6	14,8				
	SD	1,9	2,0	1,9	2,1				
	p		< 0,001		0,03	< 0,001	< 0,001	0,01	< 0,001
LVPWDD	x	8,61	9,53	9,98	11,1				
	SD	1,13	1,44	1,5	2,33				
	p		0,02		ns	< 0,001	< 0,001	ns	0,02
LVM	x	155,5	209,5	229,8	277,4				
	SD	41,4	52,1	61,0	96,5				
	p		< 0,001		ns	< 0,001	< 0,001	ns	0,01
LVMI	x	87,7	108,3	121,6	142,5				
	SD	17,3	21,9	30,0	38,5				
	p		< 0,001		0,028	< 0,001	< 0,001	ns	0,01
EF	x	72,6	72,6	69,9	67,4				
	SD	5,1	6,0	6,5	9,3				
	p		ns		ns	ns	0,01	ns	0,007

LA (*left atrium*) — lewy przedsionek; LVEDD (*left ventricular end diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar lewej komory serca; IVSDD (*interventricular septum diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar przegrody międzykomorowej; LVPWDD (*left ventricular posterior wall diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar ściany tylnej; LVM (*left ventricular mass*) — masa lewej komory; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; ns (*not significant*) — wartości nieznienne; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Związki pomiędzy poszczególnymi parametrami analizowano, obliczając współczynnik korelacji liniowej „r” Pearson lub współczynnika tau Kendalla. Metodą regresji wielokrotnej wyłoniono niezależne korelacje dla zmiennych zależnych LVM, LVMI i BRADY. Różnice pomiędzy grupami uznawano za istotne statystycznie przy poziomie istotności p niższe niż 0,05.

Wyniki

Masa i wskaźnik masy lewej komory

U chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie LVM była istotnie większa w porównaniu z chorymi na nadciśnienie tętnicze łagodne ($p = 0,01$) oraz w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Wskaźnik masy lewej komory w tej grupie był istotnie wyższy w porównaniu z chorymi na nadciśnienie tętnicze łagodne, jak i umiarkowane oraz w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: $p = 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). U chorych na nadciśnienie tętnicze umiarkowane

i łagodne zarówno LVM, jak i LVMI były większe w porównaniu z grupą kontrolną (w obu przypadkach $p < 0,001$) (tab. III).

Przerost mięśnia sercowego u chorych na nadciśnienie tętnicze

Przerost mięśnia sercowego stwierdzono u 48% chorych na nadciśnienie tętnicze. Odsetek chorych z LVH był proporcjonalny do stopnia nadciśnienia (współczynnik tau-c Kendalla 0,32, $p < 0,001$) (tab. I i IV).

Stężenie ALDO

U chorych na nadciśnienie tętnicze umiarkowane, jak i ciężkie, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia ALDO w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: $p = 0,02$, $p < 0,05$), jak i w porównaniu z grupą chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne (odpowiednio: $p = 0,006$, $p = 0,003$) (tab. V).

Stężenie BRADY

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężenia BRADY, porównując poszczególne grupy

Tabela IV. Parametry struktury i funkcji serca u chorych na nadciśnienie tętnicze bez i z LVH**Table IV.** Parameters of cardiac structure and function in hypertensives without and with LVH

Oznaczone parametry		Chorzy na nadciśnienie tętnicze (n = 100)	
		Bez LVH n = 52	LVH n = 48
LA [mm]	x	39,5	42,4
	SD	4,7	6,1
	p	0,01	
LVEDD [mm]	x	47,8	52,6
	SD	4,3	4,9
	p	< 0,001	
IVSDD [mm]	x	12,4	14,5
	SD	1,8	2,0
	p	< 0,001	
LVPWDD [mm]	x	9,4	10,8
	SD	1,6	1,7
	p	< 0,001	
LVM [g]	x	193,3	275,7
	SD	40,6	72,2
	p	< 0,001	
LVMI	x	99,4	145,3
	SD	13,5	28,5
	p	< 0,001	
EF (%)	x	72,3	68,1
	SD	5,3	8,4
	p	0,03	

LVH (*left ventricular hypertrophy*) — przerost lewej komory; LA (*left atrium*) — lewy przedsionek; LVEDD (*left ventricular end diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar lewej komory serca; IVSDD (*interventricular septum diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar przegrody międzykomorowej; LVPWDD (*left ventricular posterior wall diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar ściany tylnej; LVM (*left ventricular mass*) — masa lewej komory; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

chorych na nadciśnienie tętnicze między sobą, jak i z grupą kontrolną (tab. V).

Tabela V. Średnie stężenia aldosteronu i bradykininy w badanych grupach**Table V.** Mean values of aldosterone and bradykinin in hypertensive patients

Badany parametr	Grupa kontrolna (n = 31)	Nadciśnienie tętnicze			Istotność statystyczna różnic (p)				
		Łagodne n = 34	Umiarkowane n = 45	Ciężkie n = 21	1-3	1-4	2-3	2-4	
	1	2	3	4					
ALDO [pg/ml]	x	71,43	69,31	100,93	100,17				
	SD	34,71	36,04	55,01	68,05				
	p	ns		ns		0,02	< 0,05	0,006	0,03
BRADY [pg/ml]	x	2663	2322	2454	2434				
	SD	472	601	499	610				
	p	ns		ns		ns	ns	ns	ns

ALDO — aldosteron; BRADY — bradykinina; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; ns (*not significant*) — wartości nieznamiennie

Porównanie stężenia ALDO i BRADY u chorych na nadciśnienie tętnicze z i bez przerostu lewej komory serca

Istotnie statystycznie wyższe stężenie ALDO i BRADY stwierdzono w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i LVH w porównaniu z grupą bez LVH ($p = 0,002$, $p = 0,03$) (tab. VI).

Dokonując porównań w grupach nadciśnienia tętniczego łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie ALDO u chorych na nadciśnienie łagodne z LVH w porównaniu z grupą bez LVH ($p = 0,02$) oraz wyższe BRADY u chorych na nadciśnienie umiarkowane z LVH w porównaniu z grupą bez LVH ($p = 0,02$) (tab. VI).

Analiza jednoczynnikowa korelacji

Związki między stężeniem ALDO i BRADY a pozostałymi parametrami w grupie wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze

Stwierdzono dodatnie korelacje między logarytmem dziesiętnym ze stężenia ALDO w surowicy a LVM i LVMI (odpowiednio: $r = 0,28$, $p = 0,004$ i $r = 0,30$, $p = 0,003$), jak również wysoce istotną ujemną korelację między stężeniem BRADY a frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) ($r = -0,37$, $p = 0,001$) (tab. VII). Nie stwierdzono korelacji między stężeniem ALDO lub BRADY a wysokością ciśnienia tętniczego.

Związki między oznaczonymi parametrami biochemicznymi a pozostałymi parametrami u chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne

U chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne stwierdzono istotne statystycznie korelacje między

Tabela VI. Średnie wartości badanych parametrów biochemicznych u chorych na nadciśnienie tętnicze umiarkowane z i bez LVH
Table VI. Mean values of aldosterone and bradykinin in patients with moderate hypertension with and without LVH

Badany parametr		Bez LVH	LVH	Istotność statystyczna różnic (p)	
Chorzy na nadciśnienie tętnicze					
ALDO	x	73,8	107,0	p = 0,002	
	SD	40,6	61,5		
BRADY	x	2284	2558		p = 0,03
	SD	585	483		
Chorzy na nadciśnienie tętnicze łagodne					
ALDO	x	60,4	90,6	p = 0,02	
	SD	31,2	39,5		
BRADY	x	2310	2346		ns
	SD	680	390		
Chorzy na nadciśnienie tętnicze umiarkowane					
ALDO	x	89,6	112,3	ns	
	SD	45,5	62,1		
BRADY	x	2305	2695		p = 0,02
	SD	442	508		
Chorzy na nadciśnienie tętnicze ciężkie					
ALDO	x	68,6	110,0	ns	
	SD	41,0	72,0		
BRADY	x	2092	2589		ns
	SD	703	526		

LVH (*left ventricular hypertrophy*) — przerost lewej komory; ALDO — aldosteron; BRADY — bradykinina; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; ns (*not significant*) — wartości nieznamienne

logarytmem dziesiętnym ze stężenia $\log_{10}(\text{ALDO})$ a LVM oraz LVEDD (odpowiednio $r = 0,39$, $p = 0,02$ i $r = 0,43$, $p = 0,01$). Stężenie BRADY korelowało dodatnio ze wzrostem ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) i średnią wartością ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial blood pressure*) (odpowiednio: $r = 0,4$, $p = 0,03$; $r = 0,58$, $p = 0,002$; $r = 0,62$, $p < 0,001$) (tab. VII).

Związki między ALDO i BRADY a pozostałymi parametrami u chorych na nadciśnienie tętnicze umiarkowane

U chorych na nadciśnienie tętnicze umiarkowane stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między $\log_{10}(\text{ALDO})$ a IVSDD ($r = 0,34$, $p = 0,02$). Stężenie BRADY korelowało ujemnie z SBP ($r = -0,42$, $p = 0,01$), oraz z EF ($r = -0,36$, $p = 0,04$) (tab. VII).

Związki między stężeniem ALDO i BRADY a pozostałymi parametrami u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie

U chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie stwierdzono wysoką, istotną statystycznie korelację między logarytmem dziesiętnym ze stężenia ALDO

a LVMi ($r = 0,46$, $p = 0,04$). Wykazano również wysoką, dodatnią korelację między stężeniem BRADY a LVM ($r = 0,54$, $p = 0,04$) i LVEDD ($r = 0,53$, $p = 0,004$) i szczególnie wysoką ujemną korelację między stężeniem BRADY a EF ($r = -0,73$, $p = 0,001$) (tab. VII).

Związki między stężeniem ALDO i BRADY a pozostałymi parametrami u chorych na nadciśnienie tętnicze z LVH

W badanej grupie chorych na nadciśnienie tętnicze z LVH stwierdzono istotną ujemną korelację między stężeniem BRADY a EF ($r = -0,36$, $p = 0,042$) (tab. VII).

Analiza wieloczynnikowa

Metodą regresji wielokrotnej, używając jako zmiennej zależnej LVM, a następnie LVMi, zaś jako zmiennych niezależnych ALDO, BRADY SBP, DBP, wieku oraz indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*), przeprowadzając analizę kolejno w całej grupie nadciśnienia tętniczego, grupie nadciśnienia łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego oraz w grupie chorych z LVH, potwierdzono niezależność dodatnich korelacji między LVM i LVMi a ALDO i BRADY jedynie w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie.

Tabela VII. Korelacje między stężeniami aldosteronu i bradykininy a innymi parametrami u chorych na nadciśnienie tętnicze**Table VII.** Correlations of aldosterone and bradykinin and some other parameters in hypertensive patients

	Log10(ALDO)	BRADY
Chorzy na nadciśnienie tętnicze		
LA	r = 0,21, p = 0,04	ns
LVEDD	r = 0,22, p = 0,03	ns
IVSDD	r = 0,26, p = 0,01	ns
LVPWDD	r = 0,21, p = 0,04	ns
LVM	r = 0,28, p = 0,004	r = 0,22, p = 0,049
LVMI	r = 0,30, p = 0,003	ns
EF	ns	r = -0,37, p = 0,001
Chorzy na nadciśnienie tętnicze łagodne		
LVM	r = 0,39, p = 0,02	ns
LVEDD	r = 0,43, p = 0,01	ns
SBP	ns	r = 0,4, p = 0,03
DBP	ns	r = 0,58, p = 0,002
Chorzy na nadciśnienie tętnicze umiarkowane		
LA	ns	ns
IVSDD	r = 0,34, p = 0,02	ns
EF	ns	r = -0,36, p = 0,04
SBP	ns	r = -0,42, p = 0,01
Chorzy na nadciśnienie tętnicze ciężkie		
LVM	ns	r = 0,54, p = 0,04
LVMI	r = 0,46, p = 0,04	NS
LVEDD	ns	r = 0,53, p = 0,004
EF	ns	r = -0,73, p = 0,001
Chorzy na nadciśnienie tętnicze z LVH		
EF	ns	r = -0,36, p = 0,04

LA (*left atrium*) — lewy przedsionek; LVEDD (*left ventricular end diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar lewej komory serca; IVSDD (*interventricular septum diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar przegrody międzykomorowej; LVPWDD (*left ventricular posterior wall diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wymiar ściany tylnej; LVM (*left ventricular mass*) — masa lewej komory; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; ns (*not significant*) — wartości nieznamiennie; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Analiza wielokrotna, z wykorzystaniem BRADY jako zmiennej zależnej, a LVEDD, EF, SBP, DBP, wieku i BMI jako zmiennych niezależnych, przeprowadzona w całej grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, w grupach nadciśnienia łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego oraz w grupie chorych z LVH, potwierdziła niezależność ujemnej korelacji między BRADY a EF w całej grupie chorych na nadciśnienie tętnicze oraz w grupie z nadciśnieniem ciężkim, jak również dodatniej korelacji między BRADY a DBP u chorych na nadciśnienie łagodne.

Dyskusja

Mechanizm przerostu mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest złożonym procesem, w którym bierze udział wiele wzajemnie ze sobą powiązanych układów, neurohormonów, neuroprzekazników i czynników wzrostu, co czyni trudnym ustalenie, który z nich ma znaczenie decydujące.

Przeprowadzone badania wskazują na udział ALDO w LVH u pacjentów z nadciśnieniem. Przemawia za tym istotnie wyższe stężenie ALDO w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie i umiarkowane w porównaniu z grupą nadciśnienia łagodnego, jak i z grupą kontrolną. Ponadto, na szczególnie podkreślenie zasługuje obserwacja istotnie wyższego stężenia ALDO w grupie chorych z LVH w porównaniu z grupą bez LVH, co dotyczyło również grupy chorych na nadciśnienie łagodne. Podobnie w badaniach przeprowadzonych przez Hui i wsp. wykazano istotnie wyższe stężenie ALDO w grupie chorych na nadciśnienie z LVH [12].

Na udział ALDO w przeroście lewej komory w badanej grupie chorych na nadciśnienie wskazuje również istotna korelacja między stężeniem ALDO a LVM, LVMI oraz wymiarami struktur serca. Związek między stężeniem ALDO a LVM stwierdzono również w badaniach innych autorów. Istotną dodatnią korelacją między stężeniem ALDO a LVMI w grupie 62 chorych na nadciśnienie tętnicze wykazali Hui i wsp. [12]. Podobnie w badaniu LIFE stwierdzono istotną dodatnią korelacją między LVMI i stężeniem ALDO w surowicy u chorych na nadciśnienie [13], a Weber i wsp. [14] zaobserwowali u chorych na nadciśnienie tętnicze związek między stężeniem ALDO w surowicy a LVM.

Z kolei Muscholl i wsp. [15] stwierdzili u chorych na nadciśnienie tętnicze nie tylko związek między stężeniem ALDO a IVSDD i LVPWDD, jak i względną grubością ściany lewej komory serca (LVRWT, *left ventricular relative wall thickness*), ale wykazali również podwyższone stężenie ALDO u chorych z przerostem ekscentrycznym lewej komory (LV, *left ventricle*), co jest zgodne z wynikami prezentowanego przez nas badania, w którym wykazano dodatnią korelacją między stężeniem ALDO a końcoworozkurczowym wymiarem LV (LVEDD).

Stwierdzone w tej pracy liczne związki między stężeniem ALDO a wskaźnikami przerostu LV, a szczególnie niezależną korelacją między LVMI a stężeniem ALDO u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie, przemawiają za udziałem ALDO w procesie przerostu mięśnia sercowego.

W przeprowadzonych przez nas badaniach u chorych na nadciśnienie na uwagę zasługują interesujące,

dotychczas nieopisywane, obserwacje związku między BRADY a przerostem i wskaźnikami przerostu LV. Rozpatrując zarówno całą grupę chorych na nadciśnienie tętnicze, jak i chorych na nadciśnienie umiarkowane, stwierdzono wyższe stężenie BRADY u osób z LVH. Wykazano również istotną dodatnią korelację między LVM a stężeniem BRADY, niezależną i szczególnie silną u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie. Szczególne znaczenie ma — stwierdzona w całej grupie chorych na nadciśnienie oraz u osób chorych na nadciśnienie ciężkie — niezależna, istotna, ujemna korelacja między EF a stężeniem BRADY.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma prac, których przedmiotem byłaby ocena stężenia BRADY w nadciśnieniu tętniczym, a zwłaszcza jej udziału w mechanizmie przerostu lewej komory serca. Dlatego trudno porównać wyniki niniejszych badań i omówić je na szerszym tle wyników innych badaczy, co ułatwiłoby ocenę, jak dalece słuszne są przypuszczenia autorów prezentowanej pracy o roli tej kininy w przebudowie mięśnia sercowego.

W świetle badań wykazujących silne działanie kardioprotekcyjne BRADY, trudno przypuszczać, aby pobudzała ona przerost mięśnia sercowego. Opisywano, co prawda, pobudzające działanie BRADY na proces przerostu na poziomie komórkowym przez pobudzenie receptora B1, ale nastąpiło to w przebiegu nasilonego stanu zapalnego lub też urazu tkanek [5]. Mechanizm działania BRADY polega głównie na pobudzaniu wytwarzania czynników miorelaksacyjnych, takich jak tlenek azotu i prostacyklina, potencjalnie działających antyproliferacyjnie [16]. Wyniki badań podstawowych zaprzeczają zatem możliwości pobudzania przez BRADY przerostu mięśnia sercowego, a stwierdzone w prezentowanym badaniu wyższe stężenia tego peptydu u chorych na nadciśnienie z LVH, i dodatnia korelacja między stężeniem BRADY a wartościami ciśnienia, mogły być wyrazem przeciwdziałania czynnikom hemodynamicznym i mitogennym, szczególnie nasilonym w nadciśnieniu tętniczym ciężkim.

Można zatem przypuszczać, że u osób z nadciśnieniem tętniczym nastąpiła zwiększona synteza, bądź też zmniejszona degradacja BRADY. Jednak w badaniach przeprowadzonych przez Morgoliusa i wsp., wykazano zmniejszone wydalanie z moczem kalikreiny — enzymu biorącego udział w powstawaniu BRADY — u ludzi chorych na nadciśnienie tętnicze, jak i u szczurów z nadciśnieniem tętniczym [17, 18]. Może to wskazywać raczej na upośledzenie syntezy kinin w przebiegu nadciśnienia, nie można jednak wykluczyć alternatywnych mechanizmów syntezy BRADY w odpowiedzi na wzmożoną ak-

tywność układów biorących udział w stymulowaniu przerostu u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Niewątpliwie są to problemy bardzo złożone i patofizjologia tej choroby, jak i mechanizm przerostu lewej komory w jej przebiegu wymaga dalszych badań.

Wnioski

1. Podwyższone stężenie aldosteronu w surowicy chorych na nadciśnienie tętnicze z przerostem lewej komory serca i dodatnia korelacja między stężeniem tego hormonu a masą lewej komory u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie, mogą przemawiać za udziałem aldosteronu w procesie przerostu mięśnia lewej komory serca.
2. Istotna dodatnia korelacja między masą lewej komory serca a stężeniem bradykininy w osoczu krwi u chorych na nadciśnienie tętnicze, szczególnie wysoka w grupie nadciśnienia ciężkiego oraz istotnie wyższe stężenie bradykininy w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze z LVH w porównaniu z grupą bez LVH, mogą sugerować udział bradykininy w procesie przebudowy serca, być może jako wyraz uruchomienia mechanizmu antyproliferacyjnego, przeciwstawnego do czynników stymulujących przerost.
3. Wyższe stężenie bradykininy, towarzyszące niższym wartościom frakcji wyrzutowej lewej komory może być neurohormonalną odpowiedzią kompensacyjną na spadek kurczliwości mięśnia lewej komory.

Streszczenie

Wstęp Patomechanizm przerostu mięśnia lewej komory serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest procesem złożonym, w którym biorą udział liczne czynniki i układy. Celem badania była ocena udziału aldosteronu oraz bradykininy w patogenezie LVH w różnych stadiach nadciśnienia tętniczego.

Materiał i metody Badania przeprowadzono u 100 chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne (56 mężczyzn i 44 kobiety) oraz u 31 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. Badanych chorych podzielono na grupy: 48 chorych z LVH oraz 52 chorych bez LVH. Chorych podzielono również na grupy nadciśnienia: łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego (odpowiednio: 34, 45 i 21 osób). U wszystkich biorących udział w badaniu wykonano pomiary ciśnienia tętniczego, przeprowadzono badanie echokardiograficzne, metodą radioimmunologiczną oznaczono stężenie aldosteronu w surowicy krwi (ALDO) i stężenie bradykininy w osoczu (BRADY).

Wyniki Wykazano istotnie wyższe ALDO i BRADY u chorych na nadciśnienie z LVH w porównaniu z grupą bez LVH. Analiza wieloczynnikowa pozwoliła na wykazanie niezależnej dodatniej korelacji między ALDO, jak i BRADY a LVM i LVMI jedynie u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie. Wykazano również niezależną, ujemną korelację między BRADY a frakcją wyrzutową lewej komory w całej grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, jak i u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie.

Wnioski Uzyskane wyniki przemawiają za udziałem ALDO, w procesie LVH. Prawdopodobny jest również udział BRADY w procesie przebudowy serca w nadciśnieniu tętniczym, być może jako elementu mechanizmów kontregulacyjnych.

słowa kluczowe: aldosteron, bradykinina, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 3, strony 223–231.

Piśmiennictwo

1. Brilla C.G., Murphy R.L.W., Smits J.F.M., Strijker-Boudier H.A.J., Tan L.B. The concept of cardioreparation: Part 1. Pathophysiology of remodelling. *J. Cardiovasc. Risk.* 1996; 3: 281–285.
2. Lombes M., Oblin M.-E., Gasc J.M., Baulieu E.E., Farman N., Bonvalet J.P. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ. Res.* 1992; 71: 503–510.
3. Young M., Head G., Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: E657–E662.
4. Zhu Y.C., Stauss H.M., Bao G. i wsp. Role of bradykinin in the antihypertensive and cardioprotective actions of converting enzyme inhibitors. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73: 827–831.
5. Sharma J.N., Sharma J. Cardiovascular properties of the kallikrein-kinin system. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 10–17.
6. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol. Rev.* 1999; 79: 215–262.
7. AIRE Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: the Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
8. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(3): 145–153.
9. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee: Leczenie nadciśnienia tętniczego — zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2003 roku. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
10. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. i wsp. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J. Hypertens* 2003; 21: 821–848.
11. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
12. Hui Y., Hao Y., Chen X., Jing S., Dai Z. Relationship between some humoral factors and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Chin. Med. J.* 1996; 11: 885–887.
13. Olsen M.H., Wachtell K., Hermann K.L. i wsp. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Am. Heart. J.* 2002; 144: 530–537.
14. Weber M.A., Smith D.H.G., Neutel J.M. Differing roles of body mass and the renin-angiotensin system in mediating the hypertension syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2000; 20: 169–174.
15. Muscholl M.W., Schunkert H., Muders F. i wsp. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am. Heart J.* 1998; 6: 58–66.
16. Ritchie R.H., Marsh J.D., Lancaster W.D., Diglio C.A., Schiebinger R.J. Bradykinin blocks angiotensin II — induced hypertrophy in presence of endothelial cells. *Hypertension* 1998; 319: 39–44.
17. Margolius H.S., Geller R., Pisano J.J., Sjoerdsma A. Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. *Lancet* 1971; 13: 1063–1065.
18. Margolius H.S., Geller R., De Jong W., Pisano J.J., Sjoerdsma A. Altered urinary kallikrein excretion in rats with hypertension. *Circ. Res.* 1972; 30: 358–362.