

Ocena zmian stężenia urotensyny II i ghreliny pod wpływem skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Obserwacja roczna

The influence of blood pressure normalization on urotensin II and ghrelin levels in patients with primary hypertension. One-year follow-up

Summary

Background Ghrelin (GR) is a peptide hormone that inhibits induces vasodilation, sympathetic nerve activity, apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells and improves cardiac function. Urotensin II (U II) is a vasoactive peptide with potent but highly variable vascular response. These properties indicate the fact that both peptides might be involved in pathophysiology of primary hypertension (HT).

The aim of the study has been a U II and GR plasma level assessment in untreated hypertensive patients followed by evaluation of an impact of blood pressure normalization at these two neurohormones level during 12 month long treatment.

Material and methods A total of 70 untreated or ineffectively treated hypertensive patients were classified into groups of mild (HT-1), moderate (HT-2) and severe (HT-3) hypertension. 10 healthy persons served as a control group. An echocardiographic evaluation of left ventricular (LV) structure, systolic function and plasma level of both GR and U II by means of radioimmunoassay was performed in all patients and the control group. After 6 and 12 months of effective hypotensive treatment at patients with NT was repeated.

Results At baseline U II was significantly lower in HT-3 group than in controls and HT-2 ($p < 0.05$ and $p < 0.007$ respectively). GR in HT-2 and HT-3 groups was signifi-

cantly lower while compared to both control group ($p < 0.001$) and HT-1 group ($p < 0.04$). After 12 months of treatment a decrease in U II plasma level in HT-2 group ($p < 0.05$) and decrease in GR plasma level in HT-1 and HT-2 groups ($p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively) were found. After 12-month treatment a significant negative correlation between GR level and LV mass index ($r = -0.8$, $p < 0.001$) was demonstrated. U II plasma level correlated with LV ejection fraction ($r = 0.7$, $p < 0.02$) and interventricular septum thickness ($r = 0.8$, $p < 0.04$), and in HT-3 group — with systolic blood pressure ($r = 0.5$, $p < 0.002$).

Conclusions 1. Negative correlation between GR and LV mass index and significantly lower GR in patients with more advanced HT indicate that GR depletion may contribute to HT pathophysiology. 2. Unequivocal changes of U II plasma level during hypotensive treatment together with its positive correlation with systolic blood pressure may be indicative of the peptide's contribution to pathophysiology of primary hypertension predominantly on tissue level.

key words: ghrelin, urotensin II, hypertension, left ventricular hypertrophy

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 2, pages 130–137.

Adres do korespondencji: dr med. Monika-Przewłocka Kosmala
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel. (071) 784–27–42, tel./faks: (071) 327–09–61
e-mail: kosmw@kard.am.wroc.pl



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Wśród licznych czynników wpływających na napięcie naczyń krwionośnych w ostatnich latach zwró-

Tabela I. Charakterystyka badanych grup**Table I.** Patients characteristics

	Grupa kontrolna n = 10	NT 1 n = 17	NT 2 n = 28	NT 3 n = 25
Wiek (lata)	44,2 ± 18,8	46,1 ± 7,9	56,0 ± 14,1	52,4 ± 11,6
Masa ciała [kg]	62,0 ± 12,8	59,4 ± 8,8	79,3 ± 12,8	73,8 ± 12,7
SBP [mm Hg]	108,8 ± 6,9	147,1 ± 3,9	165,9 ± 5,8	199,0 ± 11,6
DBP [mm Hg]	71,25 ± 5,17	92,8 ± 2,7	100,9 ± 3,3	111,2 ± 5,3
BMI [kg/m ²]	22,9 ± 4,5	21,2 ± 1,9	28,5 ± 4,5	27,3 ± 3,9
Powikłania narządowe (n)	—	4 (23,5%)	27 (96,5%)	12 (48%)
ChNS (n)	—	1 (6%)	1 (3,5%)	13 (52%)

NT 1, 2, 3 — stopień 1, 2, 3 nadciśnienia; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; ChNS — choroba niedokrwienna serca

cono uwagę na dwa wazoaktywne hormony peptydowe o wielokierunkowym działaniu biologicznym: urotensynę i ghrelinę [1, 2]. Urotensyna II (UII, *urotensin II*) jest peptydem o zróżnicowanym wpływie na naczynia krwionośne, zależnym od obszaru naczyniowego, kalibru naczyń, stanu śródbłonka, modelu doświadczalnego, gatunku i wieku zwierząt, a także od dawki w przypadku egzogennie podawanej UII. W wielu badaniach stwierdzono silny, kurczący naczyń, wpływ UII u różnych gatunków zwierząt, natomiast w innych obserwowano działanie rozszerzające naczynia na drodze mechanizmu zależnego od śródbłonka [3]. Ponadto wykazano pobudzający wpływ UII na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń [4]. Z kolei ghrelina (GR, *ghrelin*) jest peptydem o działaniu rozszerzającym naczynia, niezależnym od funkcji śródbłonka. Dowiedziono, że GR zmniejsza opór naczyń obwodowych, hamuje aktywność nerwów sympatycznych, apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonka, a także poprawia funkcję niewydolnego serca [5, 6].

Wobec wielu opracowań, wskazujących na udział UII i GR w regulacji napięcia naczyń, a równocześnie wobec wciąż skąpych danych o roli tych peptydów w nadciśnieniu tętniczym u ludzi, zwłaszcza wobec niejednoznacznego wpływu UII na naczynia, wydawało się uzasadnione podjęcie badań dotyczących tych zagadnień.

Celem badań była ocena zmian stężenia GR i UII u chorych na nadciśnienie tętnicze pod wpływem normalizacji ciśnienia tętniczego w czasie rocznego leczenia hipotensyjnego.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 70 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (44 kobiety i 26 mężczyzn) w wieku $53 \pm 12,8$ roku hospitalizowanych w Klini-

ce Kardiologii. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano i klasyfikowano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [7] i na tej podstawie wyodrębniono (tab. I):

- grupę NT 1 — 17 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym;
- grupę NT 2 — 28 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym;
- grupę NT 3 — 25 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciężkim.

Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych osób (4 mężczyzn i 6 kobiet) w wieku 43 ± 18 lat z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Wśród badanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (tab. I):

- u 12 chorych (17%) nie stwierdzono czynników ryzyka miażdżycy, powikłań narządowych nadciśnienia ani chorób współistniejących;
- u 43 chorych (61,5%) stwierdzono powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego (przerost mięśnia lewej komory serca i/lub nieznaczny wzrost stężenia kreatyniny [1,3–2,0 mg/dl] i/lub białkomoczu i/lub obecność blaszki miażdżycowej w badaniu dopplerowskim tętnic obwodowych);
- u 15 chorych (21,5%) stwierdzono schorzenia współistniejące (chorobę niedokrwienną serca pod postacią stabilnej dławicy piersiowej wysiłkowej).

Pomiary ciśnienia wykonywano standardową techniką z zastosowaniem sfigmomanometru rtęciowego w pozycji siedzącej, po co najmniej 5 minutach odpoczynku, a za wartość ciśnienia przyjmowano średnią z 3 odczytów.

Do badań nie kwalifikowano pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w klasie III i IV CCS, niezadowalającą jakością obrazowania echokardiograficznego, z wadami serca, z obniżeniem poniżej 50% frakcji wyrzutowej lewej komory (LV, *left ventricle*), cu-

krzycą i innymi chorobami układowymi i endokrynologicznymi, istotnym upośledzeniem funkcji nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 2,5 mg/dl.

Jeśli pacjent przed włączeniem do badań był leczony, wszystkie stosowane leki hipotensyjne odstawiono na 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem badań. W tym czasie podawano jedynie nitrendipinę w dawce 10–20 mg ze wskazań doraźnych. Wśród włączonych do badań pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 37 osób (52,7%) nie leczyło się wcale lub nieregularnie. Pozostałych leczono nieskutecznie. W toku 12-miesięcznej obserwacji wszystkich chorych leczono hipotensyjnie, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego:

- inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptorów AII — 56 osób (80%);
- lekami moczopędnymi — 65 osób (92,8%);
- lekami blokującymi receptory β — 32 osoby (45,7%);
- antagonistami wapnia — 29 osób (41,1%);
- innymi lekami — 9 osób (13%).

Osoby biorące udział w badaniu poinformowano o jego celu i wyraziły na nie świadomą zgodę. Badania uzyskały zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej i zostały przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską.

U wszystkich badanych osób przeprowadzono badanie echokardiograficzne aparatem GE Vingmed System V wyposażonym w głowicę wieloczęstotliwościową 2,5 MHz. Krew żylną do oznaczenia stężeń UII i GR pobierano w warunkach spoczynkowych po założeniu kaniuli do żyły odłokciowej i 30-minutowym odpoczynku. Badania echokardiograficzne wykonywano na początku obserwacji i po 12 miesiącach leczenia hipotensyjnego, natomiast badanie UII i GR na początku, po 6 i po 12 miesiącach leczenia. U osób z grupy kontrolnej badanie echokardiograficzne oraz oznaczenie stężeń peptydów wykonywano jednorazowo.

Badanie echokardiograficzne

W prezentacji *M-mode* pod kontrolą obrazu 2D zgodnie z zaleceniami *American Society of Echocardiography* [8] oznaczano wielkość lewego przedsionka (LA, *left atrium*), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD, *left ventricle end-diastolic dimension*), przegrody międzykomorowej (IVSD, *interventricular septum diameter*) i ściany tylnej (LVPWDD, *left ventricle posterior wall diastolic dimension*) i wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESDD, *left ventricle end-systolic dimension*). Masę LV liczono na podstawie wzoru zaproponowanego przez *American Society of Echocardiography* w modyfikacji Devereux [9], a następnie indeksowano ją w stosunku do powierzchni masy ciała, uzyskując wskaźnik masy LV (LVMI, *left ventricle mass index*). Przerost LV rozpoznawano przy LVMI powyżej

134 g/m² u mężczyzn i powyżej 110 g/m² u kobiet. Frakcję wyrzutową LV (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) oceniano przy użyciu zmodyfikowanej dwupłaszczyznowej metody Simpsona. Wszystkie wyniki pomiarów echokardiograficznych były średnimi z 3 kolejnych cykli serca.

Oznaczenie stężenia wskaźników neurohumoralnych

Stężenie UII i GR w osoczu oznaczano metodą radioimmunologiczną zestawami typu RIA firmy Peninsula Laboratories Inc. (San Carlos, California, Stany Zjednoczone). Stosowane zestawy miały następujące numery katalogowe: urotensyna II — RK-071-05, ghrelina — RK-031-30.

Analiza statystyczna

Wyniki badań przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe. W analizie statystycznej użyto testów: *t*-Studenta, χ^2 , ANOVA, Pearsona oraz Spearmana, korzystając ze standardowego oprogramowania statystycznego (Statistica for Windows 6.1, StatSoft, Inc., Tulsa, OK., Stany Zjednoczone). Za poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$. Wartości podane w tekście to średnia + SD.

Wyniki

Echokardiograficzne wskaźniki struktury i funkcji skurczowej LV oraz stężenie wskaźników neurohumoralnych w badaniu wyjściowym w badanej populacji przedstawiono w tabeli II. Wartości ciśnienia tętniczego, echokardiograficzne wskaźniki struktury i funkcji LV oraz stężenie UII i GR w badanych grupach NT w czasie rocznego leczenia hipotensyjnego przedstawiono odpowiednio w tabelach III–V.

Korelacje

Analiza związków między stężeniem UII a badanymi wskaźnikami echokardiograficznymi po 12 miesiącach leczenia hipotensyjnego

W grupie wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdzono istotną wysoką korelację między stężeniem UII a EF ($r = 0,7$, $p < 0,02$) oraz IVSD ($r = 0,8$, $p < 0,04$). Wykazano istotną korelację między UII a wysokością SBP w grupie NT 3 ($r = 0,5$, $p < 0,002$).

Analiza związków między stężeniem GR a badanymi parametrami echokardiograficznymi po 12 miesiącach leczenia hipotensyjnego

W grupie obejmującej wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze wykazano istotne statystycznie

Tabela II. Echokardiograficzne wskaźniki morfologii i funkcji serca oraz stężenie wskaźników neurohumoralnych w poszczególnych grupach w badaniu wyjściowym**Table II.** Echocardiographic parameters of left ventricular morphology and function and plasma levels of urotensin II and ghrelin at baseline

	Grupa kontrolna	NT 1	NT 2	NT 3		p <	
					1–2	1–3	2–3
LA [mm]	34,8 ± 4,3	34,8 ± 5,9	40,1 ± 4,6	43,8 ± 4,7***	0,001	0,001	0,01
LVEDD [mm]	47,9 ± 3,6	47,4 ± 2,4	51,1 ± 5,5**	53,2 ± 6,4*	NS	0,05	NS
LVESD [mm]	29,1 ± 3,6	26,4 ± 2,9	29,5 ± 4,1	30,9 ± 6,1	NS	NS	NS
EF [%]	68,3 ± 5,1	71,0 ± 9,4	69,2 ± 11,9	72,0 ± 7,1	NS	NS	NS
IVSD [mm]	9,1 ± 1,7	11,6 ± 2,8	13,2 ± 2,3***	14,0 ± 2,0****	NS	0,01	NS
PWD [mm]	7,7 ± 1,1	9,4 ± 2,2	10,0 ± 1,6***	11,0 ± 1,1****	NS	0,01	0,05
LVM [g]	144,6 ± 42,7	209,9 ± 81,6	231,5 ± 68,9***	293,7 ± 95,4****	NS	0,05	0,05
LVMl [g/m ²]	87,2 ± 26,6	126,2 ± 46,0*	123,3 ± 36,8*	154,9 ± 46,2***	NS	0,05	0,01
UII [pg/ml]	105,1 ± 24,5	86,2 ± 25,0	103,2 ± 43,3	69,9 ± 35,7*	NS	NS	0,007
GR [pg/ml]	387,1 ± 157,3	303,2 ± 92,8	220,7 ± 113,4***	181,8 ± 103,6***	0,04	0,04	NS

Statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą kontrolną: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001; NT 1, 2, 3 — stopień 1, 2, 3 nadciśnienia; p < — istotność różnic (statistical significance of differences); LA (left atrium) — wymiar lewego przedsionka; LVEDD (left ventricle end-diastolic dimension) — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVESD (left ventricle end-systolic dimension) — wymiar końcowoskurczowy lewej komory; EF — frakcja wyrzutowa lewej komory (left ventricle ejection fraction); IVSD (interventricular septum diameter) — grubość przegrody międzykomorowej; PWD (posterior wall thickness) — grubość tylnej ściany lewej komory; LVM (left ventricular mass) — masa lewej komory; LVMl (left ventricular mass index) — wskaźnik masy lewej komory; UII — stężenie urotensyny II w osoczu; GR — stężenie ghreliny w osoczu

Tabela III. Wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w czasie rocznej obserwacji i leczenia pacjentów poszczególnych grup nadciśnienia**Table III.** Systolic, diastolic and mean blood pressure during 12-month follow-up

	0	6 m	12 m		p <	
				0–6 m	0–12 m	6–12 m
NT 1						
SBP [mm Hg]	147,1 ± 3,9	132,1 ± 5,6	125,0 ± 4,1	0,0001	0,0001	0,002
DBP [mm Hg]	92,8 ± 2,7	77,8 ± 7,5	80,0 ± 6,4	0,0001	0,001	NS
MBP [mm Hg]	110,9 ± 1,3	95,9 ± 6,6	95,0 ± 4,3	0,001	0,001	NS
BMI [kg/m ²]	21,2 ± 1,9	22,6 ± 3,8	22,8 ± 3,4	NS	NS	NS
NT 2						
SBP [mm Hg]	165,9 ± 5,8	141,9 ± 7,1	132,3 ± 9,0	0,0001	0,0001	0,0001
DBP [mm Hg]	100,9 ± 3,3	85,3 ± 5,5	80,5 ± 5,7	0,0001	0,0001	0,002
MBP [mm Hg]	122,5 ± 2,8	104,2 ± 5,1	97,4 ± 5,1	0,0001	0,0001	0,0001
BMI [kg/m ²]	28,5 ± 4,5	28,1 ± 4,98	28,6 ± 4,3	NS	NS	NS
NT 3						
SBP [mm Hg]	199,0 ± 11,6	149,5 ± 7,7	141,25 ± 9,58	0,0001	0,002	0,003
DBP [mm Hg]	111,2 ± 5,3	87,8 ± 5,7	85,25 ± 7,85	0,0001	0,001	NS
MBP [mm Hg]	140,5 ± 6,2	108,3 ± 4,8	103,9 ± 6,0	0,0001	0,0001	NS
BMI [kg/m ²]	27,3 ± 3,9	26,6 ± 4,0	24,9 ± 3,8	NS	NS	NS

0 — badanie wyjściowe; 6 m — badanie po 6 miesiącach; 12 m — badanie po 12 miesiącach; NT 1, 2, 3 — stopień 1, 2, 3 nadciśnienia; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MBP (mean blood pressure) — średnie ciśnienie tętnicze; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; p < — istotność różnic

Tabela IV. Echokardiograficzne wskaźniki struktury i funkcji serca w poszczególnych grupach nadciśnienia w badaniu wyjściowym oraz po 12 miesiącach obserwacji**Table IV.** Echocardiographic parameters of left ventricular morphology and function in hypertensive patients at baseline and after 12-month follow-up

	NT 1		NT 2		NT 3	
	0	12 m	0	12 m	0	12 m
LA [mm]	34,8 ± 5,9	36,0 ± 5,4	40,1 ± 4,6	40,3 ± 1,5	43,8 ± 4,7	42,7 ± 4,5
p <	NS		NS		NS	
LVEDD [mm]	45,7 ± 2,6	44,1 ± 2,0	51,1 ± 5,5	49,6 ± 3,5	53,2 ± 6,4	51,1 ± 5,7
p <	NS		NS		NS	
LVESD [mm]	26,4 ± 2,9	26,1 ± 1,9	29,5 ± 4,1	30,9 ± 6,1	27,3 ± 2,5	28,8 ± 5,9
p <	NS		NS		NS	
EF [%]	71,0 ± 9,4	69,2 ± 11,9	70,2 ± 7,3	73,5 ± 4,8	72,0 ± 7,1	68,5 ± 6,8
p <	NS		NS		NS	
IVSD [mm]	11,6 ± 2,8	10,3 ± 2,8	13,2 ± 2,3	12,5 ± 2,0	14,0 ± 2,0	13,6 ± 1,5
p <	NS		NS		NS	
LVPWD [mm]	9,4 ± 2,2	9,0 ± 1,9	10,0 ± 1,6	9,8 ± 1,4	11,0 ± 1,1	10,0 ± 1,1
p <	NS		NS		NS	
LVM [g]	209,9 ± 81,6	196,8 ± 74,5	231,5 ± 68,9	249,0 ± 58,8	293,7 ± 95,4	286,5 ± 82,3
p <	NS		NS		NS	
LVMI [g/m ²]	126,2 ± 46,0	117,9 ± 31,0	123,3 ± 36,8	137,1 ± 27,1	154,9 ± 46,2	149,6 ± 51,2
p <	NS		NS		NS	

NT 1, 2, 3 — stopień 1, 2, 3 nadciśnienia; 0 — badanie wyjściowe; 12 m — badanie po 12 miesiącach; LA (*left atrial dimension*) — wymiar lewego przedsionka; LVEDD (*left ventricle end-diastolic dimension*) — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVESD (*left ventricle end-systolic dimension*) — wymiar końcowoskurczowy lewej komory; EF — frakcja wyrzutowa lewej komory (*left ventricle ejection fraction*); IVSD (*interventricular septum thickness*) — grubość przegrody międzykomorowej; PWD (*posterior wall thickness*) — grubość tylnej ściany lewej komory; LVM (*left ventricular mass*) — masa lewej komory; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory; p < — istotność różnic

Tabela V. Stężenie urotensyny II i ghreliny w badanych grupach nadciśnienia tętniczego w czasie rocznej obserwacji**Table V.** Plasma levels of urotensin II and ghrelin during 12-month follow-up

	0	6 m	12 m	p <		
				0–6 m	0–12 m	6 m–12 m
NT 1						
Ull [pg/ml]	86,2 ± 25,0	79,6 ± 4,6	85,6 ± 10,2	NS	NS	NS
GR [pg/ml]	303,2 ± 92,8	355,0 ± 77,7	151 ± 64,3	NS	0,05	0,01
NT 2						
Ull [pg/ml]	103,2 ± 43,3	105,4 ± 44,7	61,9 ± 15,0	NS	0,05	0,05
GR [pg/ml]	220,7 ± 113,4	184,1 ± 136,7	126,2 ± 55,1	NS	0,01	0,05
NT 3						
Ull [pg/ml]	69,9 ± 35,7	95,1 ± 61,0	59,1 ± 28,4	NS	NS	NS
GR [pg/ml]	181,8 ± 103,6	183,2 ± 137,0	179,3 ± 109,4	NS	NS	NS

0 — badanie wyjściowe; 6 m — badanie po 6 miesiącach; 12 m — badanie po 12 miesiącach; NT 1, 2, 3 — stopień 1, 2, 3 nadciśnienia; Ull — stężenie urotensyny II w osoczu; GR — stężenie ghreliny w osoczu; p < — istotność różnic

ujemne korelacje między stężeniem GR a LA ($r = -0,3$, $p < 0,02$), LVESD ($r = -0,3$, $p < 0,01$), IVSD ($r = -0,3$, $p < 0,02$), PWD ($r = -0,3$, $p < 0,01$) oraz LVMI ($r = -0,8$, $p < 0,001$).

W grupie NT 2 i NT 3 uzyskano wysoce istotną ujemną korelację między stężeniem GR a LVMI ($r = -0,8$, $p < 0,003$). Ponadto w grupie NT 3 stwierdzono ujemne korelacje między stężeniem GR a wielkością LA ($r = -0,4$, $p < 0,02$), LVESD ($r = -0,5$, $p < 0,04$) oraz LVMI ($r = -0,7$, $p < 0,003$).

Dyskusja

Z przedstawionych badań wynika, że w obserwacji rocznej ciśnienie tętnicze uległo istotnemu obniżeniu pod wpływem stosowanego leczenia, przy czym w grupie NT 1 i NT 2 normalizację ciśnienia uzyskano po 6 i 12 miesiącach leczenia, natomiast w grupie NT 3 ciśnienie tętnicze skurczowe, rozkurczowe i średnie po 12-miesięcznym leczeniu jeszcze nieznacznie przewyższało ustaloną normę.

Echokardiograficzne wskaźniki morfologii i funkcji LV po 12 miesiącach leczenia w badanych grupach NT wykazywały trend do zmniejszenia przerostu mięśnia lewej komory w porównaniu z badaniem wyjściowym, zmiany te jednak nie osiągnęły istotności statystycznej. Można jednak uznać to za miarę skutecznego leczenia, które jakkolwiek nie spowodowało regresji przerostu, to zahamowało progresję niekorzystnej adaptacji.

Skutecznemu leczeniu hipotensyjnemu nie towarzyszyły jednoznaczne zmiany stężenia badanych peptydów. W grupie NT 2 stężenie UII po 12 miesiącach leczenia istotnie się obniżyło, natomiast w grupie NT 1 i NT 3 nie zmieniło się istotnie w porównaniu z badaniem wyjściowym. Z kolei stężenie GR po 12 miesiącach leczenia było istotnie niższe w porównaniu z badaniem wyjściowym w grupie NT 1 i NT 2.

Zwraca uwagę, że w grupie NT 3, w której było najwięcej pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca i powikłaniami narządowymi, gdzie już w badaniu wyjściowym obserwowano najniższe stężenia obu peptydów, normalizacja ciśnienia w czasie rocznego leczenia nie spowodowała dalszego istotnego obniżenia ich stężenia.

Peptydy, jak wynika z badań innych autorów, mają nieco odmienny wpływ na naczynia, bowiem GR uznawana jest za czynnik rozszerzający naczynia, a UII za peptyd o niejednorodnym działaniu — od silnie kurczącego na jedne obszary naczyniowe, po działanie rozszerzające na inne [10, 11]. W badaniach autorów niniejszego artykułu zarówno GR, jak i UII zachowują się podobnie, poczynając od istotnie

niższego stężenia obu peptydów u chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą osób zdrowych, jak i stężenia obniżającego się proporcjonalnie do stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego i powikłań narządowych/chorób współistniejących.

Zwraca jednak uwagę, że wyniki analizy związków między badanymi peptydami a echokardiograficznymi wskaźnikami morfologii i funkcji LV w badaniach autorów niniejszego artykułu zdecydowanie różnią się między sobą. Jak z nich wynika, stężenie GR wysoce istotnie, odwrotnie proporcjonalnie koreluje z wykładnikami masy LV, a szczególnie wysoką ujemną korelację wykazuje ze wskaźnikiem LVM. Natomiast stężenie UII koreluje dodatnio z grubością przegrody, frakcją wyrzutową oraz z wysokością ciśnienia skurczowego. Obserwacje te potwierdzałyby mitogenne działanie UII i jej udział w przebudowie serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego [4]. Jednak wobec braku badań innych autorów, których przedmiotem byłaby ocena zachowania się stężenia UII lub GR u chorych na nadciśnienie tętnicze, nie można porównać wyników badań autorów niniejszego artykułu z innymi.

Jak wynika z wielu obserwacji ostateczny wpływ UII na naczynia jest wypadkową jej wpływu kurczącego naczynia, niezależnego od endotelium i działania rozszerzającego naczynia, zależnego od syntezy tlenku azotu (NO) lub innych mechanizmów rozszerzających naczynia, na które wpływa prawidłowy śródbłonek. Wykazano, że u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i znacznie uszkodzoną funkcją śródbłonek UII może powodować skurcz naczyń prowadzący do niedokrwienia [12]. Podobnie, większość badań na zwierzętach, w których wykazano silne działanie UII kurczące naczynia, przeprowadzono na preparatach izolowanych naczyń pozbawionych śródbłonek [13, 14]. Powyższe badania wskazują, że UII rozszerza wprawdzie naczynia u ludzi w warunkach fizjologicznych, może jednak również wywierać działanie kurczące naczynia w przypadku uszkodzenia funkcji śródbłonek.

Jest bardzo prawdopodobne, że oznaczanie stężenia we krwi obu peptydów nie jest miarodajne dla oceny progresji choroby, bowiem nie odzwierciedla ich aktywności auto- lub parakrynej w tkankach, w których powstają. Przemawiałyby za tym badania Krügera [15], który u pacjentów z niewydolnością serca nie stwierdził istotnej różnicy stężenia UII między chorymi na niewydolność serca a zdrowymi osobami w spoczynku ani po wysiłku.

Stężenie obu peptydów, jak wykazano w badaniach autorów niniejszego artykułu, jest istotnie niższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami zdrowymi i utrzymuje się mimo

normalizacji ciśnienia pod wpływem leczenia, jednak mechanizm i znaczenie tego zjawiska nie wydają się jednakowe. Biorąc pod uwagę udokumentowane w wielu badaniach działanie rozszerzające naczyń GR z efektem hipotensyjnym niezależnym od śródbłonna, a raczej od ośrodkowego działania hamującego układ sympatyczny, można przypuszczać [16], że niskie stężenie GR, zarówno w badaniu wyjściowym w porównaniu z grupą kontrolną, jak i u chorych w zaawansowanych stadiach nadciśnienia tętniczego, może wskazywać, że jej niedobór jest w pewnej mierze jednym z czynników patogenetycznych nadciśnienia. Przemawiałaby za tym również ujemna istotna korelacja między stężeniem GR a LVM u pacjentów badanych przez autorów niniejszego artykułu. Z kolei utrzymujące się niskie stężenie UII mimo normalizacji ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów w grupie nadciśnienia tętniczego powikłanego uszkodzeniami narządowymi, może przemawiać za większym znaczeniem tkankowego stężenia UII w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych.

Interpretacja wyników uzyskanych przez autorów niniejszego artykułu jest trudna, zwłaszcza w kontekście skąpych informacji o udziale tych peptydów w stanach chorobowych układu sercowo-naczyniowego u ludzi. W badaniach autorów niniejszego artykułu należy również wziąć pod uwagę możliwą interakcję UII i GR z lekami stosowanymi u badanych chorych, wpływającymi na układy i czynniki o działaniu wazoaktywnym wskutek różnych mechanizmów. Wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań nad wpływem poszczególnych klas leków przeciwnadciśnieniowych na stężenie badanych hormonów naczynioaktywnych.

Wyniki licznych badań wskazują na udział UII i GR w wielu zaburzeniach sercowo-naczyniowych u ludzi, jednak jak dotąd nie ustalono wpływu omawianych peptydów na układ sercowo-naczyniowych, co więcej nie są znane czynniki pobudzające ich syntezę i wydzielanie. Wprowadzenie do badań selektywnych antagonistów receptorów UII lub GR, zakłócających aktywację receptorów UII i tworzenie biologicznie aktywnego peptydu umożliwią lepsze poznanie i rozumienie potencjalnej roli peptydów w nadciśnieniu tętniczym.

Wnioski

1. Stwierdzona ujemna korelacja między stężeniem ghreliny (GR) a wskaźnikiem masy lewej komory serca (LVMI) oraz istotnie niższe stężenie tego peptydu u chorych z bardziej zaawansowanym nad-

ciśnieniem wskazują, że niedobór ghreliny może odgrywać rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

2. Niejednoznaczne zmiany stężenia urotensyny II (VII) w czasie leczenia hipotensyjnego w powiązaniu z jego dodatnią korelacją z wysokością skurczowego ciśnienia tętniczego u chorych z ciężkim nadciśnieniem może sugerować udział tego peptydu w patofizjologii zaburzeń sercowo-naczyniowych u ludzi, szczególnie na poziomie tkankowym.

Streszczenie

Wstęp Ghrelina (GR) jest peptydowym hormonem o działaniu rozszerzającym naczynia, zmniejszającym opór systemowy, hamującym aktywność układu sympatycznego, apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna. Urotensyna II (UII) jest również wazoaktywnym peptydem o silnym, lecz zmiennym wpływie na naczynia. Celem badań była ocena zmian stężenia GR i UII u chorych z nadciśnieniem tętniczym pod wpływem normalizacji ciśnienia tętniczego w czasie rocznego leczenia hipotensyjnego.

Materiał i metody Na grupy podzielono 70 chorych z nadciśnieniem tętniczym: łagodnym (NT 1), umiarkowanym (NT 2) i ciężkim (NT 3). Grupę kontrolną (GK) stanowiło 10 zdrowych osób. U wszystkich przeprowadzono badanie echokardiograficzne lewej komory oraz pomiar stężenia GR i UII w osoczu metodą radioimmunologiczną, a u chorych z nadciśnieniem tętniczym powtórzono badania po 6 i 12 miesiącach skutecznego leczenia hipotensyjnego.

Wyniki Wyjściowo stężenie UII w grupie NT 3 było istotnie niższe w porównaniu z GK, jak i w porównaniu z grupą NT 2 (odpowiednio $p < 0,05$, $p < 0,007$). Stężenie GR w grupie NT 2 i NT 3 było istotnie niższe w porównaniu z GK ($p < 0,001$) i z grupą NT 1 ($p < 0,04$). Po 12 miesiącach leczenia stwierdzono spadek stężenia UII w grupie NT 2 ($p < 0,05$) oraz spadek stężenia GR w grupach NT 1 i NT 2 (odpowiednio $p < 0,05$ i $p < 0,01$). W grupie chorych z nadciśnieniem po 12 miesiącach leczenia wykazano istotną ujemną korelację między stężeniem GR a wskaźnikiem masy lewej komory ($r = -0,8$, $p < 0,001$). Stężenie UII korelowało z frakcją wyrzutową lewej komory ($r = 0,7$, $p < 0,02$) oraz grubością przegrody międzykomorowej ($r = 0,8$, $p < 0,04$), a w grupie NT 3 z wysokością skurczowego ciśnienia tętniczego ($r = 0,5$, $p < 0,002$).

Wnioski 1. Ujemna korelacja między stężeniem GR a wskaźnikiem masy lewej komory serca oraz istotnie niższe stężenie tego peptydu u chorych z bardziej zaawansowanym nadciśnieniem wska-

zują, że niedobór GR może odgrywać rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. 2. Niejednoznaczne zmiany stężenia UII w czasie leczenia hipotensyjnego w powiązaniu z jego dodatnią korelacją z wysokością skurczowego ciśnienia tętniczego u chorych na ciężkie nadciśnienie może sugerować udział tego peptydu w patofizjologii zaburzeń sercowo-naczyniowych u ludzi, szczególnie na poziomie tkankowym.

słowa kluczowe: ghrelina, urotensyna II, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 2, strony 130–137.

Częściowe wyniki badań zaprezentowano na Kongresie Naukowo-Szkoleniowym „Nadciśnienie tętnicze jako problem interdyscyplinarny” we Wrocławiu w dniach 21–23 kwietnia 2005 roku oraz dzięki grantowi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego — na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Sztokholmie w 2005 roku. Całość wyników prezentowano na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Barcelonie w 2006 roku.

Piśmiennictwo

1. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 495–522.
2. Richards A.M., Charles Ch. Urotensin II in the cardiovascular system. *Peptides* 2004; 25: 1795–1802.
3. Hillier C., Berry C., Petrie M.C. i wsp. Effects of urotensin II in human arteries and veins in varying caliber. *Circulation* 2001; 103: 1378–1381.
4. Zou Y., Nagai R., Yamazaki T. Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. *FEBS Lett.* 2001; 508: 57–60.
5. Nagaya N., Kojima M., Uematsu M. i wsp. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 280: 1483–1487.
6. Nagaya N., Moriya J., Yasamura Y. i wsp. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3674–3679.
7. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7: Supl. A.
8. Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 5: 1072–1083.
9. 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.
10. Wiley K.E., Davenport A.P. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 136: 1146–1152.
11. Thanassoulis G., Huyhn Th., Giaid A. Urotensin II and cardiovascular diseases. *Peptides* 2004; 25: 1789–1794.
12. Douglas S.A., Sulpizio A.C., Piercy V. i wsp. Differential vasoconstrictor activity of the human urotensin II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset, and cynomolgus monkey. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 131: 1262–1274.
13. Bottrill F.E., Douglas S.A., Hiley C.R., White R. Human urotensin II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130: 1865–1870.
14. Paysant J., Rupin A., Simonet S. i wsp. Comparison of contractile responses of human coronary bypass grafts and monkey arteries to human urotensin II. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2001; 15: 227–231.
15. Kruger S., Graf J., Kunz D. i wsp. Urotensin II in patients with heart chronic failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 475–458.
16. Matsumura K., Tsuchihashi T., Fuji K. i wsp. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension* 2002; 40: 694–699.