

Urotensyna II i grelina a powikłania narządowe w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym

Urotensin II and ghrelin and target organ damage in primary hypertension

Summary

Background Ghrelin (GR) is a peptide hormone that induces vasodilation, inhibits sympathetic nerve activity, apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells, and improves cardiac function. Urotensin II (UII) is another vasoactive peptide with potent but highly variable vascular response. These findings raised the possibility that both peptides play a role in maintaining vascular tone and therefore may be involved in pathophysiology of primary hypertension. We investigated the relationship between plasma levels of GR and UII and arterial blood pressure (BP) as well as left ventricular (LV) structure in patients with different stages of hypertension (HT).

Material and methods A total of 70 hypertensive patients (HTpts) were classified in groups of mild (1), moderate (2) and severe (3) HT and divided into group without organ damage (A), with sign of organ damage (B) and group C with stable coronary artery disease (CAD). In all patients and controls echocardiographic examination of LV structure and systolic function was performed. Plasma level of GR and UII were measured using RIA Peninsula Lab. Inc.

Results GR level in groups 2 and 3 HT was significantly lower compared to controls ($p < 0.001$) and groups 1 HT ($p < 0.04$) and in HTpts of group B and C compared to controls or group A ($p < 0.05$). Significant negative correlation between GR level and SBP ($r = -0,36$, $p < 0,05$), DBP ($r = -0,39$, $p < 0,002$), LV mass ($r = -0,37$, $p < 0,006$) and LV mass index ($r = -0,46$, $p < 0,03$) were found out. Plasma UII level in group 3 HT and A was significantly lower compared to controls and 2 HTpts ($p < 0.007$). UII level correlated only with z SBP ($r = -0.256$, $p < 0.004$).

Conclusions Decreased level of GR in HTpts and significant inverse correlation between GR level and LV mass index suggest GR involvement in pathogenesis of HT and target organ damage as a result of imbalance in vasorelaxative and vasoconstrictive action with predominance of the last. Diminished UII level in pts with severe HT as compared with controls may indicate significance of tissue but not plasma expression of UII in this stage of HT.

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


Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 2, pages 128–135.

Wstęp

W etiopatogenezie i patofizjologii pierwotnego nadciśnienia tętniczego istotny udział ma wiele układów neuroendokrynych i licznych czynników, które wywierają swoje działanie na układ sercowo-naczyniowy. W ostatnich latach zwrócono uwagę na dwa wazoaktywne hormony peptydowe o rozległym działaniu biologicznym, endokrynym oraz auto- i parakrynym: grelinę (GR) i urotensynę II (UII), syntetyzowane w różnych tkankach, a obecne również w sercu i w naczyniach. Wśród licznych właściwości GR rozszerza naczynia, hamuje aktywność nerwów sympatycznych, wywołuje apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna, a także poprawia funkcję serca [1, 2]. Z kolei UII ma silne działanie kurczące lub rozszerzające naczynia, zależnie od rodzaju łożyska naczyniowego i modelu doświadczalnego. Wykazano również, że UII charakteryzuje się właściwościami mitogennymi [3, 4].

Właściwości te nasuwają przypuszczenie, że oba peptydy mogą odgrywać rolę w regulacji napięcia naczyń i mieć udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

Adres do korespondencji: dr med. Monika-Przewłocka Kosmala
Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: (071) 784–26–11, tel./faks: (071) 327–09–61
e-mail: kosmw@kard.am.wroc.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

Badania zostały sfinansowane z grantu w ramach prac własnych uczelni (nr 911)

Mimo licznych prac, których przedmiotem był wpływ GR i UII na różne obszary naczyniowe w różnych układach doświadczalnych *in vivo* i *in vitro*, a także w nadciśnieniu u ludzi, dotychczas nie było badań, których celem byłaby ocena związku między stężeniem tych peptydów w osoczu a powikłaniami narządowymi w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym u ludzi.

Celem badań była ocena stężenia GR i UII u pacjentów z nadciśnieniem i poszukiwanie związków między wysokością ciśnienia tętniczego a powikłaniami narządowymi w przebiegu nadciśnienia, a w szczególności przebudową lewej komory serca (LV, *left ventricle*).

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 Klinice Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Nadciśnienie rozpoznawano i klasyfikowano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [5] i na tej podstawie wyodrębniono:

— **grupę 1** — 17 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym;

— **grupę 2** — 28 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym;

— **grupę 3** — 25 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciężkim;

— **grupę 0** — kontrolną stanowiło 10 zdrowych osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia (4 mężczyzn i 6 kobiet) w wieku 43 ± 18 lat, u których nie stwierdzono chorób mogących wpływać na badane parametry (tab. I).

Ponadto, na podstawie oceny powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia oraz obecności chorób współistniejących, chorych podzielono na:

— **grupę A** — 12 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań ani chorób współistniejących;

— **grupę B** — 43 osoby, u których stwierdzono powikłania narządowe nadciśnienia (przerost LV i/lub nieznaczny wzrost stężenia kreatyniny [1,3–2,0 mg/dl] i/lub białkomocz i/lub obecność blaszki miażdżycowej w badaniu dopplerowskim tętnic obwodowych);

— **grupę C** — 15 chorych z powikłaniami narządowymi i/lub stabilną chorobą wieńcową.

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

Chorobę niedokrwienną serca rozpoznawano na podstawie typowego wywiadu, dodatniego wyniku elektrokardiograficznej próby wysiłkowej oraz koronarografii. U wszystkich chorych stwierdzono chorobę jedno- lub dwunaczyniową. Żaden z pacjentów nie przeżył w przeszłości zawału serca.

Do badań nie kwalifikowano osób ze stabilną chorobą wieńcową w klasie III i IV według *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), z niezadowolającą jakością obrazowania echokardiograficznego, z obniżeniem frakcji wyrzutowej LV poniżej 50%, cukrzycą i innymi chorobami układowymi i endokrynologicznymi.

Wszystkie stosowane leki odstawiano na 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem badań. W tym czasie podawano jedynie nitrendipinę w dawce 10–20 mg ze wskazań doraźnych.

Tabela I. Charakterystyka badanych chorych na nadciśnienie tętnicze

Table I. Group characteristic according to stage of hypertension

	Grupa kontrolna n = 10	Nadciśnienie tętnicze		
		Grupa 1 n = 17	Grupa 2 n = 28	Grupa 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]	71,3 ± 5,2	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	0	4	27	12
Choroby współistniejące	0	1	1	13

SBP, *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, *diastolic blood pressure*, ciśnienie rozkurczowe; BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciała

***p < 0,0001, statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą kontrolną

#p < 0,0001, statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą 1

##p < 0,0001, statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą 1 i 2

Osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego celu i wyraziły na nie świadomą zgodę. Badania przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską.

Badanie echokardiograficzne

U wszystkich badanych osób przeprowadzono badanie echokardiograficzne przy użyciu aparatu GE Vingmed System V wyposażonego w głowicę wieloczęstotliwościową 2,5 MHz oraz pobierano krew żylną w celu oznaczenia stężeń UII i GR.

W prezentacji *M-mode* pod kontrolą obrazu 2D zgodnie z zaleceniami *American Society of Echocardiography* (ASE) oznaczano wielkość lewego przedsionka (LA, *left atrium*), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD, *left ventricular end diastolic diameter*), przegrody międzykomorowej (IVSD, *interventricular septal dimension*) i ściany tylnej (PWD, *posterior wall dimension*) oraz wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESD, *left ventricular end systolic diameter*) [6]. Masę LV obliczano na podstawie wzoru zaproponowanego przez ASE w modyfikacji Devereuxa i wsp. [7], a następnie indeksowano ją w stosunku do powierzchni masy ciała, uzyskując wskaźnik masy LV (LVMI, *left ventricular mass index*). Frakcję wyrzutową LV (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) oceniano przy użyciu zmodyfikowanej dwupłaszczyznowej metody Simpsona.

Wszystkie wyniki pomiarów echokardiograficznych były średnimi z 3 kolejnych cykli serca.

Oznaczanie stężenia wskaźników neurohumoralnych

Stężenie GR i UII w osoczu oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawów typu RIA firmy Peninsula Laboratories Inc. (San Carlos, CA, Stany Zjednoczone). Stosowane zestawy miały

następujące numery katalogowe: dla UII — RK-071-05, dla GR — 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 $p < 0,05$.

Wyniki

Echokardiograficzne wskaźniki struktury i funkcji skurczowej LV

U chorych z grupy 2 i 3 wykazano istotnie większy wymiar LA, LVEDD, IVSD, PWD, LVM i LVMI w porównaniu z grupą 0 oraz w grupie 3 w porównaniu z grupami 1 i 2 (tab. II).

Podobnie w grupie C wskaźniki morfologii LV, a zwłaszcza IVSD, PWD, LVM i LVMI, były istotnie większe w porównaniu z grupą 0 i grupą A (tab. III).

Stężenie wskaźników neurohumoralnych

Stężenie UII w grupie 3 oraz w grupie C było istotnie niższe w porównaniu z grupą 0. Było ono również istotnie niższe niż w grupie 2 ($p < 0,007$) (tab. IV i V).

Stężenie GR w grupie 2 i 3 było istotnie niższe w porównaniu z grupą 0, a także w porównaniu z grupą nadciśnienia łagodnego. W grupie C stężenie greliny było istotnie niższe w porównaniu z grupą 0 i grupą A (tab. IV, V).

Tabela II. Echokardiograficzne wskaźniki morfologii i funkcji lewej komory w poszczególnych grupach nadciśnienia tętniczego
Table II. Echocardiographic parameters of left ventricular structure and function in hypertensive patients

Badany parametr	Nadcisnienie tętnicze				Istotność różnic (p)		
	Grupa kontrolna 0	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	1-2	1-3	2-3
LA [mm]	34,8 ± 4,3	34,8 ± 5,9	40,1 ± 4,6	43,8 ± 4,7***	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01
LVEDD [mm]	47,9 ± 3,6	47,4 ± 2,4	51,1 ± 5,5**	53,2 ± 6,4*	NS	p < 0,05	NS
LVESD [mm]	29,1 ± 3,6	26,4 ± 2,9	29,5 ± 4,1	30,9 ± 6,1	NS	NS	NS
LVEF (%)	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	p < 0,01	NS
PWD [mm]	7,7 ± 1,1	9,4 ± 2,2	10,0 ± 1,6***	11,0 ± 1,1****	NS	p < 0,01	p < 0,05
LVM [g]	144,6 ± 42,7	209,9 ± 81,6	231,5 ± 68,9***	293,7 ± 95,4****	NS	p < 0,05	p < 0,05
LVMI [g/m ²]	87,2 ± 26,6	126,2 ± 46,1*	123,3 ± 36,8*	154,9 ± 46,2***	NS	p < 0,05	p < 0,01

*p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001, statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą kontrolną
Skróty podano w tekście

Tabela III. Echokardiograficzne wskaźniki struktury i funkcji lewej komory u chorych na nadciśnienie z powikłaniami narządowymi i współistniejącą chorobą wieńcową i bez**Table III.** Echocardiographic parameters of left ventricular structure and function in hypertensive patients with or without target organ damage and coexisting coronary artery disease

Badany parametr	Grupa kontrolna 0 n = 10	Nadciśnienie tętnicze			Istotność różnic (p)		
		Grupa A n = 12	Grupa B n = 43	Grupa C n = 15	A-B	A-C	B-C
LA [mm]	34,9 ± 4,3	32,4 ± 3,2	41,7 ± 4,7**	45,4 ± 3,4**	p < 0,0001	p < 0,0005	NS
LVEDD [mm]	47,9 ± 3,6	45,7 ± 2,6	51,8 ± 5,5	56,0 ± 6,8*	p < 0,005	p < 0,004	NS
LVESD [mm]	29,1 ± 3,6	25,4 ± 2,0*	29,7 ± 4,6	34,4 ± 6,8	p < 0,02	p < 0,007	p < 0,04
EF (%)	68,3 ± 5,1	74,0 ± 5,5	70,6 ± 10,3	64,4 ± 10,3	NS	NS	NS
IVSD [mm]	9,1 ± 1,7	10,3 ± 1,3	13,6 ± 2,0***	14,6 ± 3,2**	p < 0,0001	p < 0,008	NS
PWD [mm]	7,7 ± 1,1	8,1 ± 0,9	10,6 ± 1,5***	10,6 ± 0,9**	p < 0,0009	p < 0,0008	NS
LVM [g]	144,6 ± 42,7	166,4 ± 42,0	256,4 ± 77,3**	341,8 ± 122,6**	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05
LVMI [g/m ²]	87,2 ± 26,6	101,3 ± 24,1	135,9 ± 39,7**	183,5 ± 60,9**	p < 0,05	p < 0,02	p < 0,03

*p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001, statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą kontrolną

Tabela IV. Stężenie greliny (GR) i urotensyny (UII) w osoczu chorych w różnych grupach nadciśnienia**Table IV.** Plasma level of grelin (GR) and urotensin (UII) in hypertensive patients

Parametr	Grupa kontrolna 0	Nadciśnienie tętnicze			Istotność różnic (p)		
		Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	1-2	1-3	2-3
UII [pg/ml]	105,1 ± 24,5	86,2 ± 25,0	103,2 ± 43,3	69,9 ± 35,7*	NS	NS	p < 0,007
GR [pg/ml]	387,1 ± 197,3	303,2 ± 92,8	220,7 ± 113,4***	181,8 ± 143,6***	p < 0,04	p < 0,04	NS

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą kontrolną

Tabela V. Stężenie greliny (GR) i urotensyny (UII) u chorych z nadciśnieniem z powikłaniami narządowymi lub bez nich i/lub chorobami współistniejącymi**Table V.** Plasma level of ghrelin (GR) and urotensin (UII) in hypertensive patients with or without target organ damage and/or coexisting coronary artery disease

Parametr	Grupa kontrolna 0	Nadciśnienie tętnicze			Istotność różnic (p)		
		Grupa A	Grupa B	Grupa C	A-B	A-C	B-C
UII [pg/ml]	105,1 ± 24,5	92,8 ± 49,9	89,2 ± 40,4	75,7 ± 44,9**	NS	NS	NS
GR [pg/ml]	387,1 ± 197,3	299,3 ± 97,7	203,8 ± 130,2***	189,9 ± 96,7**	p < 0,05	p < 0,03	NS

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, statystyczna istotność różnic w porównaniu z grupą kontrolną

Korelacje między wskaźnikami morfologicznymi a stężeniem badanych peptydów

Wykazano istotną ujemną korelację między stężeniem GR a większością badanych wskaźników echokardiograficznych LV, przy czym najsilniejszą i wysoce istotną ujemną korelację obserwowano między stężeniem greliny a IVSD, PWD

i LVMI. Stwierdzono również ujemną korelację między stężeniem greliny a SBP i DBP.

Wykazano słabą, ale istotną statystycznie, ujemną korelację między stężeniem UII a SBP. Poza tym nie obserwowano żadnych związków między stężeniem UII a echokardiograficznymi wskaźnikami struktury LV (tab. VI).

Tabela VI. Korelacje (współczynnik r) między badanymi wskaźnikami u chorych na nadciśnienie tętnicze
Table VI. Correlations (coefficient r) between investigated parameters in hypertensive patients

Badany parametr	UII	GR
LA	NS	$r = -0,35$ $p < 0,006$
LVEDD	NS	$r = -0,25$ $p < 0,005$
LVESD	NS	$r = -0,28$ $p < 0,002$
IVSD	NS	$r = -0,42$ $0,0007$
PWD	NS	$r = -0,43$ $p < 0,0005$
EF	NS	NS
LVM	NS	$r = -0,37$ $p < 0,006$
LVMI	NS	$r = -0,46$ $p < 0,03$
SBP	$r = -0,26$ $p < 0,004$	$r = -0,36$ $p < 0,005$
DBP	NS	$r = -0,39$ $p < 0,002$

Dyskusja

Grelina jest hormonem peptydowym wyizolowanym z żołądka i syntetyzowanym w wielu tkankach. Hormon ten ma wielokierunkowy, interesujący endo-, auto- i parakryny wpływ na liczne układy i tkanki. Wykazano, że GR rozszerza izolowane tętnice na drodze mechanizmu niezależnego od śródbłonna, a dożylnie podanie peptydu zmniejsza opór tętnic obwodowych oraz aktywność układu sympatycznego, hamuje apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna [8, 9]. Grelina jest silnym czynnikiem pobudzającym wydzielanie hormonu wzrostu, prolaktyny i hormonu adrenokortykotropowego, wzmacnia apetyt, poprawia czynność LV i zmniejsza wymiary komory [10].

Wśród prac oceniających stężenie GR u chorych z nadciśnieniem tętniczym zwracają uwagę badania Pöykkö i wsp., którzy stwierdzili nie tylko istotnie niższe stężenie GR w osoczu i ujemną korelację między ciśnieniem tętniczym a stężeniem GR u chorych z nadciśnieniem, ale także istotnie większą częstość występowania cukrzycy typu 2 u chorych z najniższym stężeniem GR, podczas gdy takich zależności nie stwierdzono w grupie kontrolnej z prawidłowymi wartościami ciśnienia [11]. W podsumowaniu

swoich badań autorzy wysunęli wniosek, że niskie stężenie GR jest niezależnym czynnikiem prognostycznym występowania cukrzycy typu 2, a ujemna korelacja między stężeniem GR a wysokością ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) wskazuje, że peptyd ten może mieć udział w regulacji ciśnienia, zwłaszcza u osób z nadciśnieniem. Z kolei Makino i wsp. porównywali stężenie GR u kobiet w ciąży z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego z kobietami z nadciśnieniem wywołanym ciążą, kobietami po porodzie i z grupą kontrolną kobiet niebędących w ciąży. Stwierdzili oni, że u kobiet w ciąży stężenie GR jest istotnie niższe w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży, natomiast u kobiet z nadciśnieniem wywołanym ciążą stężenie GR było istotnie wyższe niż u kobiet w ciąży z prawidłowym ciśnieniem. W obu grupach kobiet w ciąży — z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i z nadciśnieniem — wykazali istotną ujemną korelację między stężeniem GR a SBP i DBP [12].

W badaniach autorów niniejszej pracy stężenie GR u pacjentów z nadciśnieniem było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną i odwrotnie proporcjonalne do wysokości ciśnienia, na co wskazuje istotna ujemna korelacja między stężeniem GR a SBP i DBP. Są to wyniki zgodne z obserwacjami innych autorów. W prezentowanych badaniach na uwagę zasługuje obserwacja, że stężenie GR również było istotnie niższe w grupach z nadciśnieniem z powikłaniami narządowymi i współistniejącą stabilną chorobą wieńcową w porównaniu z grupą kontrolną i grupą bez powikłań. Przy tym, oryginalnym spostrzeżeniem jest wykazanie w badaniach autorów wysoce istotnej ujemnej korelacji między stężeniem GR a masą LV i wskaźnikiem masy LV u badanych pacjentów z nadciśnieniem.

W połączeniu z udowodnionymi przez innych autorów [8, 9] właściwościami hamowania aktywności układu sympatycznego i rozszerzającym naczynia działaniem peptydu, wyniki badania autorów niniejszej pracy mogą wskazywać, że obniżone stężenie GR zaburza równowagę między układami regulującymi napięcie naczyń i procesy proliferacyjne na korzyść układów naczyniokurczących i mitogennych, co może się przyczyniać do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego następstw.

Urotensyna II jest kolejnym wazoaktywnym peptydem obecnym w wielu tkankach. Zarówno urotensyna II, jak i jej receptor (UT) są bogato reprezentowane w centralnym układzie nerwowym, a także w nerkach, sercu, wątrobie, śródbłonku i mięśniówce naczyń. Podobnie jak inne systemy neurohumoralne, UII działa nie tylko endokrynnie, lecz także

istotnie auto- i parakrynnie. Liczne badania nad wpływem UII na układ krążenia na różnych modelach zwierzęcych i w różnych układach doświadczalnych, *in vivo* i *in vitro* na naczyniach pozbawionych endotelium i z zachowanym śródbłonkiem wskazują na różnorodność i niejednorodność wpływów tego peptydu na poszczególne obszary naczyniowe, zależnie od ich lokalizacji, kalibru naczynia, badanego gatunku i wieku [13]. W badaniach na izolowanych tętnicach zwierząt doświadczalnych wykazuje silne działanie kurczące naczynia, silniejsze od endoteliny [14]. Jednak w większości badania te przeprowadzono na naczyniach pozbawionych śródbłonka, co stwarza prawdopodobieństwo, że obserwowane działanie kurczące naczynia było następstwem braku śródbłonkowego tlenu azotu jako przeciwwagi dla kurczącego działania UII.

U ludzi wpływ UII na izolowane naczynia jest niejednorodny. W licznych badaniach wykazano kurczący wpływ peptydu na tętnice wieńcowe, arteriole płucne i tętnice promieniowe pozbawione śródbłonka. W przeciwieństwie do tych badań, Hilier i wsp. [15] nie wykazali kurczącego działania UII na tętnice u pacjentów z chorobami naczyń, z uszkodzonym, lecz obecnym śródbłonkiem. Interesująca jest również obserwacja zwiększonej ekspresji UII w śródbłonku tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, zwłaszcza w segmentach najbardziej dotkniętych miażdżycą [16]. Co więcej, w płucznych i brzusznych tętnicach oporowych z zachowanym śródbłonkiem u ludzi obserwowano gwałtowne rozszerzenie tętnic pod wpływem UII [17]. Jak wynika z tych badań, podstawowe znaczenie modyfikujące wpływ UII na naczynia ma obecność śródbłonka, a ostateczny wpływ UII na naczynia jest wynikiem równowagi między niezależnym od śródbłonka działaniem kurczącym naczynia i zależną od śródbłonka wazodylatacją.

Ponadto wykazano, że UII wpływa na przebudowę naczyń przez indukowanie proliferacji mięśni gładkich i fibroblastów ze wzmożoną produkcją kolagenu [18].

Badania stężenia UII u osób z nadciśnieniem tętniczym są nieliczne, a ich wyniki nie są jednoznaczne [15]. W badaniach Cheunga i wsp. stwierdzono istotnie wyższe stężenie UII u chorych z nadciśnieniem w porównaniu z grupą kontrolną, proporcjonalne do wysokości SBP [19]. Natomiast Thompson i wsp. w swoich badaniach nie wykazali istotnej różnicy stężenia UII w surowicy ani w płynie mózgowo-rdzeniowym między pacjentami z nadciśnieniem a osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Badacze ci stwierdzili natomiast, że stężenie UII w płynie mózgowo-rdzeniowym, niższe niż

w osoczu, wykazuje dodatnią korelację ze średnim ciśnieniem tętniczym chorych z nadciśnieniem [20].

Interesującego spostrzeżenia dokonano u chorych poddanych próbie wysiłkowej 4 tygodnie po zawale serca, wśród których 42% miało nadciśnienie. Przed wykonaniem próby wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach były porównywalne, a stężenie UII nie różniło się istotnie między badanymi grupami. Po wysiłku w grupie z nadciśnieniem stwierdzono istotnie wyższe SBP i istotnie wyższe stężenie UII w porównaniu z osobami bez nadciśnienia [21]. Wynika z tego, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym prawidłowe w spoczynku stężenie UII ulega podwyższeniu pod wpływem wysiłku.

W badaniach autorów niniejszej pracy stężenie UII u pacjentów z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym nie różniło się istotnie od stężenia w grupie kontrolnej, natomiast zarówno u chorych z nadciśnieniem ciężkim, jak i powikłanym przerostem LV lub ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca było istotnie niższe niż w grupie z nadciśnieniem umiarkowanym i w grupie kontrolnej. Co więcej, stężenie UII słabo, ale istotnie, ujemnie korelowało z SBP. Nie stwierdzono natomiast żadnych związków między stężeniem peptydu a wskaźnikami przerostu LV, mimo danych z innych badań wskazujących na działanie UII indukujące proliferację komórek.

W przeciwieństwie do prezentowanego badania, w badaniach innych autorów nie obserwowano niższego stężenia UII u chorych z nadciśnieniem, jednak nie badano stężenia UII w zależności od stopnia zaawansowania nadciśnienia. Być może stężenie UII u osób z nadciśnieniem jest uzależnione od czasu trwania choroby, wartości ciśnienia tętniczego, powikłań i chorób współistniejących.

Ponadto należy mieć na uwadze, że działanie UII jest bardzo złożone, niejednorodne, uwarunkowane wieloma czynnikami, inne w warunkach fizjologicznych, inne w warunkach patologicznych, zależne od gatunku organizmu, jego wieku, obszaru naczyniowego, kalibru naczyń, obecności i funkcji śródbłonka i wielu innych czynników. Warto podkreślić, że obserwowane przez różnych autorów stężenia UII w surowicy osób zdrowych, jak i u chorych znacznie się różnią (od niewykrywalnych do wysokich wartości), co może być uzależnione od znacznej zmienności stężenia UII oraz od stosowanej metody, co utrudnia ocenę wyników [3]. Ponadto wciąż nie ma pewności co do źródła pochodzenia krążącej UII, tak jak nie wiadomo, czy znajdujący się w krążeniu peptyd ma istotne znaczenie czy też jest objawem usuwania nadmiaru peptydu z auto- i parakrynnych miejsc syntezy. W badaniach Mat-

sushity i wsp. nie wykazano obecności UII w osoczu chorych z nadciśnieniem, natomiast stężenie UII w moczu u tych chorych było podwyższone, co skłoniło autorów do wyciągnięcia wniosku o nerkowym pochodzeniu UII, które potwierdziła wysoka ekspresja UII mRNA w nerkach [22]. Nie można też pominąć istotnego znaczenia auto- i parakrynego działania UII w tkankach, czego dowodem jest wzmożona tkankowa ekspresja UII i jej receptorów w stanach chorobowych, która może być bardziej miarodajna dla oceny udziału UII w regulacji układu sercowo-naczyniowego niż jej stężenie w osoczu.

Wyniki badań autorów niniejszej pracy są trudne do interpretacji w świetle dotychczasowych doniesień o udziale UII w regulacji napięcia naczyń. Podobne rozbieżności dotyczą stężenia UII w osoczu chorych z niewydolnością serca. Ng i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie UII w osoczu pacjentów z niewydolnością serca, które korelowało dodatnio ze stężeniem mózgowego peptydu natriuretycznego [23]. Podobnie Russel i wsp. wykazali podwyższone stężenie UII w osoczu chorych z niewydolnością serca i ujemną korelację stężenia peptydu z frakcją wyrzutową [24], podczas gdy inni autorzy [25, 26] nie stwierdzili różnicy stężenia UII między pacjentami z tym schorzeniem a grupą kontrolną. Autorzy sugerują, że w tych zaburzeniach stężenie UII w osoczu nie pozwala na ocenę jej wpływu na układ sercowo-naczyniowy i że bardziej miarodajne byłoby oznaczanie jej aktywności w tkankach. Potwierdzeniem tego mogą być wyniki badania Douglasa i wsp., którzy stwierdzili istotnie zwiększoną ekspresję UII w niewydolnym sercu w porównaniu z grupą kontrolną oraz odwrotnie proporcjonalną korelację między ekspresją UII a frakcją wyrzutową [27].

Podsumowując, wyniki przedstawionych badań wskazują na to, że obniżenie stężenia GR w osoczu może się przyczyniać do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań wskutek zaburzenia równowagi między układami regulującymi napięcie naczyń na korzyść układów mitogennych i kurczących naczyń. Stwierdzone przez autorów niniejszej pracy obniżone stężenie UII w osoczu osób z nadciśnieniem ciężkim i powikłanym może wskazywać, że w zaawansowanym stadium nadciśnienia tętniczego bardziej miarodajna niż stężenie peptydu w osoczu może być ocena auto- i parakrynej aktywności UII w tkankach.

Wnioski

1. Istotnie niższe stężenie GR w osoczu chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami zdrowymi oraz odwrotnie proporcjonalna korelacja

między wysokością ciśnienia tętniczego a stężeniem peptydu mogą się przyczyniać do rozwoju nadciśnienia i jego powikłań w następstwie zaburzenia równowagi między układami rozszerzającymi i kurczącymi naczyń na korzyść kurczących i mitogennych.

2. Istotna ujemna korelacja między stężeniem GR a wskaźnikiem masy i masą lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym, wykazana po raz pierwszy w prezentowanych badaniach, wskazuje na przewagę układów indukujących proliferację wobec istotnego obniżenia stężenia, a zatem osłabienia antymitogennego działania GR.

3. Istotnie niższe stężenie UII w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym ciężkim w porównaniu z grupą kontrolną, wobec różnorodności wpływów peptydu na układ naczyniowy i licznych czynników warunkujących rodzaj wpływu UII na naczyń, jest trudne do interpretacji, ale może wskazywać na istotniejsze znaczenie ekspresji UII w tkankach niż w osoczu w zaawansowanym nadciśnieniu tętniczym.

Streszczenie

Wstęp Grelina (GR) jest peptydowym hormonem o działaniu rozszerzającym naczyń, 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 naczyń. Właściwości te wskazują na możliwość, że oba peptydy mogą odgrywać rolę w patofizjologii pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Celem badań była ocena związku między stężeniem GR i UII w osoczu a wysokością ciśnienia tętniczego i wskaźnikami przerostu lewej komory (LV) u chorych z nadciśnieniem.

Materiał i metody Siedemdziesięciu chorych z nadciśnieniem tętniczym podzielono na grupę z nadciśnieniem łagodnym (1), umiarkowanym (2) i ciężkim (3) oraz na grupę bez powikłań narządowych (A), z powikłaniami (B) oraz grupę pacjentów z nadciśnieniem ze współistniejącą stabilną chorobą niedokrwienną serca (C). Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych osób. U wszystkich przeprowadzono badanie echokardiograficznych wskaźników struktury LV oraz badanie stężenia GR i UII w osoczu metodą radioimmunologiczną.

Wyniki Stężenie GR w grupie 2 i 3 było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$) i z grupą 1 ($p < 0,04$). W grupach B i C stężenie GR było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,01$) i grupą A ($p < 0,05$). Stężenie UII w grupie 3

oraz w grupie C było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną i grupą 2 ($p < 0,007$). Wykazano istotną ujemną korelację między stężeniem GR a ciśnieniem skurczowym (SBP) i rozkurczowym (DBP) (odpowiednio $r = -0,36$, $p < 0,005$; $r = -0,39$, $p < 0,002$) oraz wskaźnikiem masy i masą lewej komory (odpowiednio $r = -0,46$, $p < 0,03$; $r = -0,37$, $p < 0,006$). Stężenie UII korelowało odwrotnie proporcjonalnie tylko z SBP ($r = -0,26$, $p < 0,004$).

Wnioski Obniżenie stężenia GR w osoczu u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz odwrotnie proporcjonalna korelacja między wysokością ciśnienia i wskaźnikiem masy lewej komory a stężeniem peptydu sugerują udział GR w rozwoju nadciśnienia i jego powikłań w następstwie zaburzenia równowagi między układami rozszerzającymi i kurczącymi naczynia na korzyść kurczących i mitogennych. Istotnie niższe stężenie UII w grupie ciężkiego nadciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą kontrolną może wskazywać na istotniejsze znaczenie ekspresji UII w tkankach niż w osoczu w nadciśnieniu zaawansowanym.

słowa kluczowe: grelina, urotensyna II, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca
Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 2, strony 128–135.

Piśmiennictwo

- Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 495–522.
- 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.
- Richards A.M., Charles Ch. Urotensin II in the cardiovascular system. *Peptides* 2004; 25: 1795–1802.
- Zou Y., Nagai R., Yamazaki T. Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. *FEBS Lett.* 2001; 508: 57–60.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A).
- 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; 58: 1072–1083.
- 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.
- 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.
- Matsumura K., Tsuchihashi T., Fuji K. i wsp. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension* 2002; 40: 694–699.
- 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.
- Pöykkö S.M., Kellokoski E., Hörkö S. i wsp. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546–2553.
- Makino Y., Hosoda H., Shibata K. i wsp. Alteration of ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* 2003; 39: 781–784.
- Thanassoulis G., Huyhn Th., Giaid A. Urotensin II and cardiovascular diseases. *Peptides* 2004; 25: 1789–1794.
- Douglas S.A., Sauermelech C.F., Coatney R. i wsp. Characterization of human urotensin-II as the most potent vasoconstrictor identified. *Circulation* 1999; 100 (supl. 1): 2993.
- 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.
- Hassan G.S., Douglas S.A., Ohlstein E.H., Giaid A. Expression of urotensin-II in human coronary atherosclerosis. *Peptides* 2005; 26: 2464–2472.
- Stirrat A., Gallagher M., Douglas S.A. i wsp. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am. J. Physiol.* 2001; 280: H925–H928.
- Tzanidis A., Hannan R.D., Thomas W.G. i wsp. Direct actions of urotensin II on the heart. Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ. Res.* 2003; 93: 246–253.
- Cheung B.M., Leung R., Man Y.B., Wong L.Y. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1341–1344.
- Thompson J.P., Watt P., Sanghavi S. i wsp. A comparison of cerebrospinal fluid and plasma urotensin II concentrations in normotensive and hypertensive patients undergoing urological surgery during spinal anesthesia: a pilot study. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 1501–1503.
- Rdzanek A., Filipiak K.J., Karpiński G. i wsp. Exercise urotensin II dynamics in myocardial infarction survivors with and without hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2005; 26; [Epub ahead of print].
- Matsushita M., Shichiri M., Imai T. i wsp. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2185–2190.
- Ng L.L., Loke I., O'Brien R.J. i wsp. Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2877–2880.
- Russel F.D., Molenaar P., O'Brien D.M. i wsp. Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 5–9.
- Kruger S., Graf J., Kunz D. i wsp. Urotensin II in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 475–489.
- Dschietzig T., Bartsch C., Pregla R. i wsp. Plasma levels and cardiovascular expression of urotensin-II in human heart failure. *Regul. Pep.* 2002; 110: 33–38.
- Douglas S., Tayara L., Ohlstein E.H. i wsp. A congestive heart failure and expression of myocardial urotensin-II. *Lancet* 2003; 359: 1990–1997.