

Rola kadmu w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Cadmium in arterial hypertension pathogenesis

Summary

The study presents epidemiological data, clinical observations and experimental studies on the role of cadmium (Cd) in arterial hypertension induction. Clinical and experimental examinations point to the possibility of arterial hypertension development both in occupational and environmental exposure to Cd, whereas the results of epidemiological studies are not unequivocal. Among various mechanisms of the development of hypertension during exposure to Cd, its toxic effect on vessels and the changes of their reactivity (probably connected with oxidative stress), play the decisive role.

key words: cadmium, arterial hypertension, pathogenesis
Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 1, pages 41–44.

Wstęp

Kadm (Cd) jest pierwiastkiem powszechnie występującym w środowisku naturalnym. Narażenie na kontakt z Cd zwiększyło się wraz z rozwojem industrializacji i postępem technicznym. Największymi źródłami skażenia Cd są: emisja ze spalania węgla, ścieki z zakładów stosujących elektrolityczne powlekanie metali z zakładów produkujących barwniki i stabilizatory do tworzyw sztucznych, nawozy fosforowe stosowane w rolnictwie i huty metali nieżelaznych. Najwyższe stężenia pierwiastka występują w wątrobie i nerkach zwierząt rzeźnych, zaś najistotniejszym źródłem Cd dla organizmu ludzkiego są produkty zbożowe, ze względu na ich znaczne spożycie, oraz dym tytoniowy. Stężenie Cd we włosach XV-wiecznego mieszkańca Grenlandii wynosiło 0,31 mg/g włosa, zaś we włosach współczesnego człowieka wynosi 0,1–2,0 mg/g włosa [1].

Badania epidemiologiczne

Dane dotyczące wpływu kadmu na śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie są jednoznaczne.

Przewlekłe, środowiskowe narażenie na wysokie stężenia Cd prowadzą do choroby itai-itai, charakteryzującej się klinicznie osteomalacją, dysfunkcją cewek nerkowych — proteinurią, glikozurią — i zmniejszoną reabsorpcją sodu. Choroba ta dotknęła ludność rozlewiska rzeki Jinzu w Japonii, spożywającej głównie ryż uprawiany na polach nawożonych mułem pochodzącym z lokalnych zakładów przemysłowych, zawierającym dużą zawartość Cd — kobiety po 50 roku życia, u których pomiary skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) wykazywały niższe wartości niż w grupie kontrolnej [2]. Natomiast 40-letnie obserwacje mieszkańców Anglii na obszarach z wysoką zawartością Cd w glebie wykazały niewielki wzrost śmiertelności z powodu nadciśnienia tętniczego i chorób naczyniowych mózgu [3].

W przekrojowych badaniach *Cadmi-Bel* obejmujących 2327 osób nie wykazano, aby środowiskowe narażenie na Cd wiązało się ze wzrostem ciśnienia tętniczego lub rozwojem nadciśnienia. Stwierdzono jednak dodatnią korelację między wydalaniem Cd z moczem a niektórymi wskaźnikami dysfunkcji cewek nerkowych, między innymi wydalaniem z moczem N-acetyl- β -glukozaminidazy, β_2 -mikroglobuliny i aminokwasów. Ponadto, u osób zamieszkujących obszary zanieczyszczone Cd stwierdzono ujemną korelację między klirensem kreatyniny a wskaźnikami narażenia na Cd (między innymi zawartością Cd (w warzywach) i 24-godzinnym wydalaniem Cd z moczem [4].

W badaniach populacyjnych obejmujących 2086 osób stwierdzono, że SBP u osób zamieszkujących obszary o większym narażeniu na Cd było o 5 mm Hg wyższe niż u osób zamieszkujących obszary o małym narażeniu na Cd. Jednak analiza wyników ba-

Adres do korespondencji: dr med. Aleksander Goch
Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel.: (042) 63–93–561, faks: (042) 63–93–477

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

dania poszczególnych osób nie wykazała dodatniej korelacji między ciśnieniem tętniczym i chorobami układu sercowo-naczyniowego a stężeniem Cd we krwi i wydalaniem Cd z moczem [5].

Armstrong i wsp. [6] u angielskich pracowników narażonych na Cd obserwowali wzrost śmiertelności z powodu chorób układu oddechowego, lecz nie obserwowali wzrostu śmiertelności z powodu nadciśnienia tętniczego. Tsoarahan i wsp. [7] stwierdzili mniejszą śmiertelność u osób narażonych na Cd niż w populacji ogólnej Anglii i Walii. Natomiast Carroll i wsp. [8] wykazali znamiennej korelację między śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego a zawartością Cd w powietrzu. Podobne obserwacje poczynili Hickey i wsp. [9], analizując śmiertelność i stężenie metali toksycznych w powietrzu. Również Thun i wsp. [10] wykazali u pracowników fabryki narażonych na Cd we wdychanym powietrzu związek ze stężeniem Cd i wartością SBP.

Bierenbaum i wsp. [11] stwierdzili, że śmiertelność z powodu choroby wieńcowej była większa wśród osób zamieszkujących obszary z „twardą wodą” o podwyższonej zawartości Cd z porównaniu z mieszkańcami obszarów z „wodą miękką”. Zdaniem autorów wzrost śmiertelności może być związany z wywoływaniem nadciśnienia tętniczego przez Cd.

Obserwacje kliniczne

Pierwsze dane o związku Cd z nadciśnieniem tętniczym opublikowali Perry i wsp. [12]. Autorzy analizowali 11 pierwiastków w zbiorce dobowej moczu u 15 osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym i u 8 osób leczonych hydralazyną. Stwierdzili oni zwiększone wydalanie Cd w moczu osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie zaobserwowali, iż po obniżeniu ciśnienia w grupie leczonych chorych wydalanie Cd z moczem się zmniejszyło.

Również Glauser i wsp. [13] oraz Revis i wsp. [14] wykazali, że stężenie Cd we krwi u nieleczonych chorych z nadciśnieniem było wyższe niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Ponadto Revis i wsp. [14] zaobserwowali wyższe stężenie noradrenaliny u chorych z podwyższonym stężeniem Cd.

Lin i wsp. [15] stwierdzili, iż u kobiet z samoistnym nadciśnieniem tętniczym stężenie Cd w surowicy i wydalanie z moczem było większe aniżeli u osób z prawidłowym ciśnieniem i korelowało z wartościami ciśnienia tętniczego, zaś Luoma i wsp. [16] zaobserwowali, że wysokie wartości stężenia Cd we krwi były związane ze wzrostem ciśnienia; wzrost ten był szczególnie widoczny u osób z nadciśnieniem tętni-

czym. Również Thind i wsp. [17] stwierdzili istotnie wyższe stężenie Cd we krwi pobranej z żyły głównej dolnej u chorych na nadciśnienie tętnicze, natomiast Beevers i wsp. [19] nie stwierdzili różnicy w stężeniu Cd we krwi u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z grupą kontrolną, uwzględniając płeć i wiek. Geiger i wsp. [18] wykazali, że dobowe wydalanie Cd z moczem u osób z chorobami nerek było znacznie większe w przypadkach powikłanych nadciśnieniem tętniczym.

Badania doświadczalne — mechanizmy rozwoju nadciśnienia tętniczego

Trudno jest jednoznacznie wyjaśnić patomechanizm rozwoju nadciśnienia wywołanego przez Cd. Wiadomo, że Cd działa toksycznie na nerki i naczynia [20, 21]. Sugerowane przez Pena i wsp. [22] zmniejszenie wydalania sodu (Na) po narażeniu na Cd nie znajduje potwierdzenia w innych obserwacjach [2]. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że przy pozajelitowym podawaniu Cd lub przy podawaniu Cd w wodzie pitnej w małych stężeniach i nadmiar Na w pożywieniu dochodzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego. Zaprzestanie stosowania u szczurów diety z dużą ilością Na nie spowodowało obniżenia ciśnienia tętniczego, jeżeli utrzymywano podawanie Cd [12]. Te obserwacje mogą sugerować, iż nadciśnienie tętnicze wywołane Cd jest wynikiem toksycznego wpływu pierwiastka na naczynia.

Lall i wsp. [23] w badaniach doświadczalnych wykazali, że wzrostowi ciśnienia tętniczego po dożylnym podaniu Cd towarzyszy wzrost aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*); podobną reakcję presyjną obserwuje się po domózgowym podaniu Cd, lecz bez wzrostu PRA. Upřednie podanie kaptoprilu, losartanu lub obu tych leków razem zmniejsza odpowiedź presyjną na dożylnie podany Cd odpowiednio o 62%, 42% i 100%, zaś upřednie domózgowe podanie losartanu całkowicie znosi presyjną odpowiedź na Cd podany dożylnie i częściowo zmniejsza na Cd podany dożylnie. Takiej reakcji nie obserwowano natomiast po kaptoprilu. Te wyniki sugerują, iż Cd może wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego poprzez ośrodkowy i obwodowy układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA).

Z badań Demontisa i wsp. [24] wynika, że presyjny efekt Cd podanego do ośrodkowego układu nerwowego w dawkach, które są nieefektywne w wypadku podania dożylnego jest, przynajmniej w części, wynikiem zmniejszenia tworzenia tlenku azotu (NO) spowodowanego hamowaniem syntazy NO.

W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że Cd wpływa na cykl przemian kwasu arachidonowego, zmieniając stosunek tromboksanu B₂ do prostacykliny w osoczu badanych zwierząt w zależności od stosowanej dawki Cd. Również wykazano, iż Cd nasila peroksydację lipidów, zwiększa generację wolnych rodników i zmniejsza pojemność antyoksydacyjną ustroju, co prowadzi do zmniejszenia płynności błon komórkowych i destabilizacji receptorów błonowych z następowymi zmianami odpowiedzi komórek na hormony [25, 26]. Potwierdzeniem tego mogą być wyniki badań Onera i wsp. [27], którzy stwierdzili, że u szczurów z nadciśnieniem wywołanym przez Cd towarzyszą: wzrost stężenia Cd w korze i rdzeniu nerek, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej oraz wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Dożylne podanie przedsiorkowego hormonu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) nie korygowało podwyższonego ciśnienia tętniczego, zmniejszonej filtracji kłębuszkowej ani stężenia kreatyniny w surowicy; może to być spowodowane zmniejszeniem gęstości i wrażliwości receptorów ANP [28], co w efekcie powoduje brak odpowiedzi na ANP i wzrost aktywności naczynioskurczowej.

Zmianę wrażliwości naczyń szczurów na środki naczyniozwężające po wcześniejszym dożołądkowym podaniu Cd wykazała w swoich badaniach Skoczyńska [29]. Oceniała reakcję naczyń kręgowych na noradrenalinę podawaną przed infuzją angiotensyny II (Ang II) i po niej u szczurów, którym podawano dożołądkowo Cd przez 7 tygodni. Wykazała, że 50-procentowa efektywna dawka noradrenaliny dla szczurów, którym podawano Cd, była mniejsza i noradrenalina bardziej nasilała naczynioskurczowy efekt podawanej dożylnie angiotensyny. Nifedipina podawana razem z Ang II hamowała presyjną odpowiedź u zwierząt z grupy kontrolnej i otrzymujących Cd. Nasilenie działania naczynioskurczowego u szczurów otrzymujących angiotensynę może być związane z wpływem na hemostazę wapnia w naczyniach zwierząt otrzymujących Cd.

Ozdem i wsp. [30] po długotrwałym stosowaniu Cd stwierdzili zmienny wzrost średniego ciśnienia tętniczego, zaś maksymalny skurcz włókien okrężnych aorty po podaniu noradrenaliny i endoteliny-1 był mniejszy niż w grupie kontrolnej. Stosowanie chlorku potasu (KCl) w różnych stężeniach powodowało podobne efekty zarówno u zwierząt otrzymujących Cd, jak i w grupie kontrolnej. Również w badaniach Tomery [31] skurczowa odpowiedź mięśni gładkich naczyń na noradrenalinę, Ang II i KCl u królików z nadciśnieniem wywołanym Cd była obniżona. Te zmiany kurczliwości przypisuje się zmianom w rozmieszczeniu Ca i me-

tabolizmowi cAMP i cGMP, w których grupy SH mogą pełnić funkcję regulacyjną [32]. We wspomnianych badaniach *Cadmi-Bel* wydalanie Ca z moczem dodatkowo korelowało z wydalaniem Cd z moczem. Puri i wsp. [33] stwierdzili, iż podanie dożylne Cd powoduje efekt zależny od dawki — początkowo przejściowy spadek, a następnie wzrost ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca. Wcześniejsze podanie antagonisty wapnia zmniejsza te efekty. Tomera i wsp. [34] wykazali w badaniach doświadczalnych istotną zależność między ciśnieniem tętniczym, przerostem lewej komory serca, stężeniem wapnia (Ca) i Cd w mięśniu sercowym.

Należy zaznaczyć, że Cd wchodzi w interakcje z innymi pierwiastkami, głównie z Ca i cynkiem (Zn). Toksyczność Cd jest uzależniona od zawartości Ca w diecie. Niedostateczna ilość Ca w pożywieniu powoduje wzrost absorpcji Cd z przewodu pokarmowego, zaś duże dawki Ca w pożywieniu działają protekcyjnie na absorpcję, akumulację i toksyczność tego metalu. Uważa się, że Zn wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do Cd. W nadciśnieniu tętniczym stosunek Cd/Zn jest zwiększony, co może być następstwem zwiększenia stężenia Cd lub zmniejszenia stężenia Zn lub wynikiem zmian stężeń obu pierwiastków [17]. Również w badaniach autopsyjnych Schroeder [35] wykazał, iż stosunek Cd do Zn w nerkach osób zmarłych z powodu mózgowych i sercowych powikłań nadciśnienia był większy niż u osób zmarłych z powodu innych chorób układu krążenia lub tych, które zginęły w wypadkach.

Wniosek

Kadm może wywoływać nadciśnienie tętnicze poprzez różnorodne mechanizmy, wśród których decydującą rolę prawdopodobnie odgrywają toksyczny wpływ na naczynia i związany z tym stres oksydacyjny.

Streszczenie

W pracy przedstawiono dane epidemiologiczne, obserwacje kliniczne i wyniki badań doświadczalnych nad rolą kadmu (Cd) w wywoływaniu nadciśnienia tętniczego. Badania kliniczne i doświadczalne wskazują na możliwość rozwoju nadciśnienia tętniczego zarówno przy zawodowym, jak i środowiskowym narażeniu na Cd, natomiast wyniki badań epidemiologicznych nie są jednoznaczne. Spośród różnych mechanizmów rozwoju nadciśnienia tętniczego przy na-

rażeniu na Cd decydujące znaczenie mają jego toksyczny wpływ na naczynia i zmiany ich reaktywności, związane prawdopodobnie ze stresem oksydacyjnym.

słowa kluczowe: kadm, naciśnienie tętnicze, patogeneza

Naciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 1, strony 41–44.

Piśmiennictwo

- Siemiński M. Środowiskowe zagrożenia zdrowia. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2001: 74.
- Aoshima K., Kasuya M. Environmental exposure to cadmium and effects on human health. Part 3. The results of blood examinations and blood pressure in inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin in Toyama Prefecture. *Jpn. 7 Hyp.* 1998; 43: 949–955 (streszczenie).
- Inshig H., Beral V., McDowell M. Mortality of Shiphan residents: 40-years-follow-up. *Lancet* 1982; 1: 896–899.
- Staessen J.A., Buchet J.P., Ginucchio G. i wsp. Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead: an overview of epidemiological studies in Belgium. Working Groups. *J. Cardiovasc. Risk.* 1996; 3: 26–41.
- Staessen J., Amery A., Bernard A. i wsp. Blood pressure, the prevalence of cardiovascular diseases, and exposure to cadmium: a population study. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 134: 257–267.
- Armstrong B., Kazantzis G. The mortality of cadmium workers. *Lancet* 1983; 1: 1425–1427.
- Tsorahan I., Waterhouse J.A.H. Mortality study of nickel — cadmium battery workers by the method of regression models in life tablets. *Br. J. Ind. Med.* 1983; 40: 293–300.
- Carroll R.E. The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease death rates. *JAMA* 1996; 198: 267–269.
- Hickey R.J., Schoff E.P., Clelland R.C. Relationship between air pollution and certain disease death rates. *Arch. Environ. Health* 1967; 15: 728–738.
- Thun M.J., Osono A.M., Schober S., Hannon W.H., Levis B., Halperin W. Nephropathy in cadmium workers: assesment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 1989; 46: 689–697.
- Bierenbaum M.L., Fleischman A.L., Dunn J. Possible toxic water factor in coronary heart disease. *Lancet* 1975; 1: 1008–1009.
- Perry H.M., Schroeder H.A., St Louis. Concentration of trace metals in urine of treated and untreated hypertensive patients compared with normal subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 46: 936.
- Glauser D.G., Bello C.T., Glauser E.M. Blood-cadmium levels in normotensive and untreated hypertensive humans. *Lancet* 1976; 1: 717–718.
- Revis N.W., Zinsmeister A.R. The relationship of blood cadmium level to hypertension and plasma norepinephrine level: a Romanian study. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1981: 254–260.
- Lin J.L., Lu F.H., Yeh K.H. Increased body cadmium burden in Chinese women without smoking and occupational exposure. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1995; 33: 639–644.
- Luoma P.V., Nayha S., Pyy L., Hassi J. Association of blood cadmium to the area of residence and hypertensive disease in Arctic Finland. *Sci. Total Environ.* 1995; 160–161: 571–575.
- Thind G.S., Gischer G.M. Plasma cadmium and zinc in human hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1976; 51: 483–486.
- Geiger H., Bahner U., Anderes S., Schaefer R.M., Schaller K.H. Cadmium and renal hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1989; 3: 23–27.
- Beevers D.G., Campbell B.C., Goldberg A., Moore M.R., Hawthorne Y.M. Blood-cadmium in hipertensives and normotensives. *Lancet* 1976; 2: 1222–1224.
- Friberg L., Elinder C.G., Kjellstrom T. Environmental Health Criteria 134: Cadmium. Geneva, World Health Organization 1992: 36–203.
- Jakubowski M., Trojanowska B., Kowalska G. i wsp. Occupational exposure to cadmium and kidney dysfunction. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1987; 59: 567–577.
- Pena A., Iturri S.J. Cadmium as hypertensive agent: Effects of ion excretion in rats. *Comp. Biochem. Physiol. (C)* 1993; 106: 187–188.
- Lall S.B., Peshin S.S., Gulati K., Khattar S., Das N., Seth S.D. Involvement of renin-angiotensin system in hypertensive effect of cadmium in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 1997; 35: 338–391.
- Demontis M.P., Varoni M.V., Volpe A.R., Emanuelli C., Madeddu P. Role of nitric oxide synthase inhibition in the acute hypertensive response to intracerebroventricular cadmium. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 129–135.
- Wojtczak-Jaroszowa J., Kubow S. Carbon monoxide, carbon disulfide, lead and cadmium: Four examples of occupational toxic agents linked in cardiovascular disease. *Med. Hypotheses* 1989; 30: 141–150.
- Gill K.D., Pal R., Nath R. Effect of cadmium on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in undernourished weanling rat brain. *Pharmacol. Toxicol.* 1989; 65: 73–77.
- Oner G., Senturk U.K., Izgut-Uysal V.N. Role of cadmium-induced lipid peroxidation in the kidney response to atrial natriuretic hormone. *Nephron* 1996; 72: 257–262.
- Giridhar J., Rathinavelu A., Isom G.E. Interaction of cadmium with atrial natriuretic peptide receptors: Implications for toxicity. *Toxicology* 1992; 75: 133–143.
- Skoczyńska A. Effect of angiotensin II on the reactivity of isolated mesenteric vessels to norepinephrine in rats poisoned with cadmium. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 1997; 10: 67–77.
- Ozdem S.S., Ogutman C. Responsiveness of aortic rings of cadmium — hypertensive rats to endothelin-1. *Pharmacology* 1997; 54: 328–332.
- Tomera J.F. Vascular chemical sulfhydryl alkylation in vitro: alterations in intracellular calcium and cAMP i cGMP metabolism. *Methods Fin. Exp. Clin. Pharmacol.* 1997; 19: 113–124.
- Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. The influence of calcium and toxicity of cadmium in the organism. *Arch. Toxicol.* 1998; 72: 63–73.
- Puri V.N. Effect of verapamil on cadmium induced hypertension in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 1996; 34: 1268–1270.
- Tomera J.F., Harakal C. Multiple linear regression analysis of blood pressure, hypertrophy, calcium and cadmium in hypertensive and non-hypertensive status. *Food Chem. Toxicol.* 1997; 35: 713–718.
- Schroeder H.A. Renal cadmium and essential hypertension. *JAMA* 1964; 187: 358–359.