

# Ocena związku pomiędzy stężeniem w surowicy transformującego czynnika wzrostu TGFβ-1, leptyny i interleukiny-6 (IL-6) a obecnością nadciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializoterapii

Association between serum level of TGFβ-1, leptin, interleukin-6 (IL-6) and hypertension in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis therapy.

## Summary

**Background** Chronic inflammation in the arterial wall should be considered as an important factor in development of atherogenesis and hypertension. The aim of this study was to answer for a question whether increased serum level of cytokines: TGF-β<sub>1</sub>, leptin and IL-6 in hemodialysed patients have an association with hypertension.

**Material and methods** In 33 hemodialysed patients (16 males, 17 females at mean age 52.72 ± 9.35 years, mean time of hemodialysis therapy 33.12 ± 9.2 months) 24-hour blood pressure monitoring was assessed and blood samples were taken. Sera were analysed for: TGF-β<sub>1</sub>, IL-6, leptin and standard biochemical analysis. Patients were divided in to subgroups: 13 patients (7 males, 6 females, at mean age 55.46 ± 11.42 years, mean time of hemodialysis therapy 33.8 ± 9.5 months) had normal blood pressure, 20 patients (11 males, 9 females, at

mean age 50.95 ± 7.51 years, mean time of hemodialysis therapy 34.65 ± 8.6 months) had hypertension. Control group was consisted of 30 healthy subjects at mean age 48.27 ± 12.6 years in which 24-hour blood pressure monitoring was done and sera were taken for following analysis: TGF-β<sub>1</sub>, IL-6, leptin and standard biochemical analysis.

**Results** Blood pressure was significantly higher (p < 0.001) in 20 patients (group 1) compared to 13 patients (group 2). Serum levels of TGF-β<sub>1</sub>, IL-6 and leptin were significantly (p < 0.05) higher in 20 patients with hypertension. We obtained the following correlations: mean systolic blood pressure and TGF-β<sub>1</sub> serum concentration r = 0.365 (p < 0.04), and IL-6 serum level r = 0.501 (p < 0.02), mean diastolic blood pressure and TGF-β<sub>1</sub> serum concentration r = 0.372 (p < 0.03) and leptin serum level r = 0.532 (p < 0.05).

**Conclusions** Increased serum levels of cytokines: TGF-β<sub>1</sub>, IL-6 and leptin in hemodialysed patients with hypertension and obtained correlations between mean values of blood pressure and serum levels of analysed cytokines could indicate the relation between hypertension and inflammatory activity.

**key words:** TGF-β<sub>1</sub>, leptin, hypertension chronic kidney disease

*Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 1, pages: 16–22*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Maria Wanic-Kossowska  
Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,  
UM w Poznaniu,  
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań  
tel.: (061) 867 19 61, e-mail: marwankos@wp.pl

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, wśród których na czoło wysuwa się choroba niedokrwienna serca. Liczne badania kliniczne wykazują, iż podwyższone stężenie białek ostrej fazy i cytokin prozapalnych towarzyszy chorobom powstającym na tle miażdżycy, a obecność nadciśnienia tętniczego dodatkowo pogarsza rokowanie [1]. Badania *Physicians Health Study* dowodzą, że w miarę wzrostu ciśnienia tętniczego podwyższa się stężenie interleukiny IL-6, białka C-reaktywnego (CRP) i cząstek adhezyjnych ICAM i VCAM [2]. W badaniach eksperymentalnych u zwierząt, u których wywoływano nadciśnienie tętnicze, zaobserwowano pojawienie się cząstek adhezyjnych ICAM, białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów w obrębie ścian naczyń. Podobne obserwacje poczyniono u zwierząt z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie wyników przytoczonych badań prawdopodobna wydaje się hipoteza, która zakłada, iż nadciśnienie tętnicze odgrywa istotną rolę w rozwoju stanu zapalnego w obrębie ściany tętnicy. Wzrost ciśnienia tętniczego wpływa na funkcję komórek śródbłonna, komórek mięśni gładkich i ekspresję wielu genów [3]. Do czynników stymulujących procesy zachodzące w ścianie naczynia poprzez działanie naczynioskurczowe zaliczana jest angiotensyna II i endotelina-1 [4]. Angiotensyna II, regulując wzrost, rozrost i odpowiedź zapalną komórek, zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych, które uczestniczą w ruchu komórek zapalnych do ognisk miażdżycowych [5, 6]. Działanie angiotensyny II jest w dużej mierze determinowane pobudzeniem produkcji anionów ponadtlenkowych oraz aktywacją genów redoksywrażliwych [5], które uczestniczą w odpowiedzi zapalnej. Są to między innymi czynnik jądrowy NF- $\kappa$  B oraz czynnik transkrypcji AP-1, które kodują cytokiny, takie jak IL-6, czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), cząstek adhezyjnych ICAM-1, VCAM-1, i chemokiny, takie jak chemotaktyczne białko monocytów (MCP-1). Wszystkie te białka uczestniczą w rekrutacji monocytów i makrofagów do miejsc w ścianie naczynia, gdzie toczy się proces zapalny [5–7]. Ponadto angiotensyna II, stymulując syntezę płytkowego czynnika wzrostu (PDGF), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) i transformującego czynnika wzrostu TGF- $\beta_1$  w komórkach mięśni gładkich, wykazuje potencjalne efekty mitogenne [8]. Badania eksperymentalne u szczurów sugerują, iż angiotensyna reguluje ekspresję i funkcję receptorów I i II dla TGF-1 w zależności od obecności nadci-

śnienia tętniczego. I tak u szczurów bez nadciśnienia tętniczego nie następował wzrost komórek mięśni gładkich pod wpływem ekspresji TGF- $\beta_1$ , nawet przy obecności podwyższonego stężenia angiotensyny II, natomiast u szczurów z nadciśnieniem tętniczym ekspresja TGF- $\beta_1$  powodowała efekt mitogeny [8]. Udowodniono również, że niedobór TGF- $\beta_1$  skutkuje przewlekłym stanem zapalnym wielu narządów podczas gdy nadmierne jego wytwarzanie nasila procesy włóknienia [9]. Uważa się, że TGF- $\beta$  odgrywa znaczącą rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego, w patogenezie chorób nerek przebiegających z włóknieniem, a także w nefropatii cukrzycowej i hiperlipidemii [9–13].

Celem pracy jest próba odpowiedzi na pytanie, czy podwyższone stężenie TGF- $\beta_1$ , leptyny i IL-6 w surowicy hemodializowanych chorych może mieć związek z występowaniem nadciśnienia tętniczego.

## Materiał i metody

Badania wykonywano w Klinice Nefrologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz w Oddziale Dziennym Diagnostyki Kardiologicznej Zakładu Opieki Zdrowotnej Poznań-Nowe Miasto. Uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etycznej na wykonanie badań, a chorzy wyrazili na udział w nich.

Badaniami objęto 33 chorych (16 mężczyzn, 17 kobiet, średnia wieku  $52,72 \pm 9,35$  roku, średni czas leczenia dializacyjnego wynosił  $33,12 \pm 9,2$  miesiące), u 13 chorych pierwotną przyczyną niewydolności nerek było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie, u 8 przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie, u 5 nefropatia cukrzycowa, u 4 nefropatia nadciśnieniowa i u 3 wielotorbielowate zwyrodnienie nerek. U wszystkich chorych wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego oraz następujące badania laboratoryjne: oznaczano stężenie w surowicy TGF- $\beta_1$ , IL-6, leptyny oraz wykonano podstawowe badania biochemiczne. Grupę 33 chorych podzielono na dwie podgrupy w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi:

Podgrupa 1 stanowiła 13 chorych (7 mężczyzn, 6 kobiet, średnia wieku  $55,46 \pm 11,42$  roku, średni czas leczenia dializacyjnego wynosił  $33,8 \pm 9,5$  miesięcy). U 13 chorych nie występowało nadciśnienie tętnicze.

Podgrupa 2 stanowiła 20 chorych (11 mężczyzn, 9 kobiet, średnia wieku  $50,95 \pm 7,51$  roku, średni czas leczenia dializacyjnego wynosił  $34,65 \pm 8,6$  miesięcy). U 20 chorych stwierdzono obecność nadciśnienia tętniczego.

Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli I.

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna badanych chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializą (HD)  
**Table I.** Clinical data patients with chronic renal failure treated by hemodialysis

Dane	Chorzy leczeni HD N = 33	Chorzy leczeni HD N = 20	Chorzy leczeni HD N = 13	Grupa kontrolna N = 30
Wiek (lata)	52,72 ± 9,35	50,95 ± 7,51	55,46 ± 11,42	45,2 ± 12,6
Czas dializowania (mies.)	33,12 ± 9,20	34,65 ± 8,60	34,60 ± 8,60	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	22,57 ± 5,12	21,98 ± 6,43	23,01 ± 5,11	25,12 ± 5,13

**Tabela II.** Wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie  
**Table II.** Results 24-hours blood pressure monitoring in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis

Badane wartości	Wartości u 33 chorych	Wartości u 20 chorych	Wartości u 13 chorych	Grupa kontrolna
SBP średnie [mm Hg]	137,39 ± 17,83*	148,45 ± 10,56*	120,38 ± 12,41	116,50 ± 7,70
DBP średnie [mm Hg]	84,69 ± 12,88*	92,35 ± 8,58*	72,92 ± 8,54	69,20 ± 5,20
SBP dzienne [mm Hg]	138,15 ± 17,40*	149,15 ± 9,94*	121,23 ± 11,79	120,30 ± 8,80
DBP dzienne [mm Hg]	84,24 ± 12,28*	91,35 ± 8,53*	73,30 ± 8,38	73,80 ± 6,70
SBP nocne [mm Hg]	131,57 ± 20,25*	142,15 ± 16,43*	115,30 ± 13,88	108,10 ± 8,30
DBP nocne [mm Hg]	81,09 ± 12,90*	87,00 ± 10,59*	72,00 ± 10,89	61,10 ± 6,20
Zmienność SBP (%)	5,18 ± 4,20*	5,08 ± 6,58%*	5,39 ± 5,12%*	10%
Zmienność DBP (%)	5,32 ± 6,09*	6,08 ± 5,74%*	4,16 ± 4,15%*	10%
Ciśnienie tętna [mm Hg]	52,69 ± 7,94*	56,10 ± 6,44*	47,46 ± 7,30	47,3 ± 23,45
MAP [mm Hg]	102,25 ± 14,23*	111,05 ± 8,78*	88,74 ± 9,57	84,90 ± 11,31

± odchylenie standardowe, \*p < 0,05 w stosunku do wartości grupy kontrolnej. SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze, MAP — średnie ciśnienie tętnicze

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w średnim wieku 48,27 ± 12,6 roku, u których wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, oznaczono w surowicy stężenie: TGF- $\beta_1$ , IL-6, leptyny, oraz wykonywano podstawowe badania laboratoryjne.

### Analiza statystyczna

Wyniki podano w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (SD). Dla sprawdzenia normalności rozkładu zmiennych zastosowano test Shapiro-Wilka. Ocenę zależności między badanymi wskaźnikami przeprowadzono przy pomocy: współczynnika korelacji liniowej Pearsona (dla prób o rozkładzie normalnym), współczynnika korelacji Spearmana (dla prób o rozkładzie innym niż normalny). Dla porównania danych zastosowano test t-Studenta dla prób niezależnych (dla danych o rozkładzie normalnym), test Manna-Whitneya (dla zmiennych niepowiązanych o rozkładzie innym niż normalny). Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności p < 0,05.

### Wyniki

Wśród 33 badanych nadciśnienie tętnicze występowało u 20 chorych. Wartości całodobowego, dzien-

nego i nocnego ciśnienia tętniczego, średnia wartość ciśnienia tętniczego (MAP) i ciśnienie tętna (PP) u 20 chorych były istotnie statystycznie (p < 0,001) wyższe w porównaniu do wartości w grupie kontrolnej i do wartości uzyskanych u 13 chorych bez nadciśnienia tętniczego (tab. II).

Stężenie leptyny, TGF- $\beta_1$  i IL-6 u 20 chorych były istotnie statystycznie (p < 0,05) wyższe w porównaniu do wartości w grupie kontrolnej i do wartości uzyskanych u 13 chorych bez nadciśnienia tętniczego (tab. III).

Wykazano następujące korelacje pomiędzy średnim dobowym skurczowym ciśnieniem tętniczym a: stężeniem TGF- $\beta_1$  r = 0,365 (p < 0,04), stężeniem IL-6 r = 0,501 (p < 0,02), a także średnim dobowym ciśnieniem rozkurczowym a stężeniem TGF- $\beta_1$  r = 0,372 (p < 0,03) a stężeniem leptyny r = 0,532 (p < 0,05).

### Dyskusja

W badaniach własnych obserwowaliśmy podwyższone stężenie w surowicy cytokin: TGF- $\beta_1$ , leptyny i IL-6 w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, a wykazane przez nas korelacje pomiędzy wartościami

**Tabela III.** Wyniki badań biochemicznych u badanych chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie  
**Table III.** Laboratory examinations in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis

Parametry	Wartości uzyskane			Grupa kontrolna
	N = 33	N = 20	N = 13	
TGFbeta [pg/ml]	5084,00 ± 2444,17	6171,12 ± 2043,33*	3579,66 ± 2189,92	5259 ± 2003
IL-6[pg/ml]	40,70 ± 37,44*	48,60 ± 39,23*	27,53 ± 23,63*	2,17 ± 1,35
Leptyna [ng/ml]	50,65 ± 15,35**	55,32 ± 9,97**	43,46 ± 19,48**	5,5 ± 2,5
CRP [mg/l]	6,96 ± 6,0*	6,53 ± 6,1*	7,69 ± 6,0*	3,5 ± 2,1
TNF-α [ng/ml]	12,05 ± 3,02*	11,61 ± 3,34*	12,73 ± 2,43*	6,6 ± 2,09

± odchylenie standardowe

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001 w stosunku do wartości grupy kontrolnej

średniego dobowego ciśnienia tętniczego a stężeniem w surowicy TGF-β<sub>1</sub>, leptyny i IL-6 mogą pośrednio potwierdzać hipotezę o związku nadciśnienia tętniczego ze stanem zapalnym.

Badania Li i wsp. [14] potwierdziły nasze obserwacje dotyczące zależności pomiędzy podwyższonym stężeniem TGF-β<sub>1</sub> a występowaniem nadciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Autorzy postulują, iż u chorych z PChN nadmierna ekspresja TGF-β<sub>1</sub> indukuje nadciśnienie tętnicze poprzez różne mechanizmy, do których zalicza się między innymi stymulację syntezy endoteliny-1 czy zwiększone uwalnianie reniny z okołokłębkowych komórek, co może nasilać sklerotyzację kłębuszków nerkowych [15]. Aktualny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne określenie, w jakim stopniu hiperekspresja TGF-β<sub>1</sub> obserwowana u chorych z PChN jest przyczyną nadciśnienia tętniczego czy też jego konsekwencją. Ocena tego związku jest trudna i wymaga dużej ostrożności interpretacyjnej. U chorych z PChN wiele czynników wywiera bowiem wpływ na wzrost stężenia TGF-β<sub>1</sub>, indukując nadciśnienie tętnicze. Do czynników tych, których udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego jest znany, zalicza się: nasilone uwalnianie z komórek śródłonka angiotensyny II i cytokin prozapalnych, wzrost objętości płynu w łożysku naczyniowym, wzrost siły ścinania.

Przeprowadzona przez Li i wsp. [14] genetyczna analiza 25 kodonu DNA wykazała obecność siedmiu polimorfizmów genu TGF-β<sub>1</sub>. U chorych, którzy byli homozygotami dla allelu argininy w kodonie 25 (Arg<sup>25</sup>) występowało nadciśnienie tętnicze oraz wysokie stężenie w surowicy TGF-β<sub>1</sub>. Wyniki badania ECTIM potwierdziły, iż u homozygot z allelem Arg<sup>25</sup> skurczowe ciśnienie tętnicze jest wyższe, również nadciśnienie tętnicze występuje częściej w porównaniu do heterozygot allelu Pro<sup>25</sup> [16]. W badanej przez Li i wsp. [14] populacji polimorfizm genu TGF-β<sub>1</sub> był przypuszczalnie jednym z niezależnych czyn-

ników odpowiedzialnych za rozwój nadciśnienia tętniczego. Zdaniem autorów brak jest jeszcze dostatecznych argumentów by jednoznacznie określić, czy polimorfizm genu TGF-β<sub>1</sub> Arg<sup>25</sup> w grupie chorych z PChN jest odpowiedzialny za rozwój nadciśnienia tętniczego.

TGF-β<sub>1</sub>, stymulując proliferację fibroblastów i macierzy pozakomórkowej, złożonej głównie z kolagenu i fibronektyny, uznany został za cytokinę nasilającą włóknisto-zapalne zmiany w tkankach [10, 17]. Modulując fenotypową konwersję fibroblastów w miofibroblasty, nasila on ekspresję łańcuchów aktyny w komórkach mięśni gładkich [10, 17]. Wyniki badań eksperymentalnych i badania przeprowadzone wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym potwierdziły wzrost ekspresji TGF-β<sub>1</sub> w komórkach miokardium, co przemawia za udziałem TGF-β<sub>1</sub> we włóknieniu mięśnia sercowego i jego remodelingu [10, 17–20]. Przerost miocytów i zwłóknienie miokardium powoduje sztywność mięśnia serca, zaburza jego podatność, prowadząc do upośledzenia relaksacji i rozkurczowej niewydolności [17, 18]. Kuwahara i wsp. [18] w badaniach eksperymentalnych u szczurów indukował nadciśnienie tętnicze, zamykając tętnicę nerkową na wysokości odejścia od aorty. Po 28 dniach w badaniach autopsyjnych autorzy wykazali nasiloną ekspresję TGF-β<sub>1</sub> mRNA w miokardiocytach, przerost miocytów, włóknienie śródmiąższu. Wykonane wcześniej badanie echokardiograficzne ujawniło wzrost końcowo-rozkurczowego ciśnienia w lewej komorze serca, obniżenie współczynnika szybkości napełniania lewej komory (E/A) przy zachowanej prawidłowo funkcji skurczowej lewej komory serca. Obserwowany stres hemodynamiczny wyzwała zdaniem autorów prozapalne procesy w naczyniach miokardium, aktywując komórki śródłonka, komórki mięśni gładkich naczyń i miocyty. Uwalniane zostają prozapalne cytokiny i czynniki wzrostu takie jak angiotensyna II, endotelina-1, które nasilają ekspresję TGF-β<sub>1</sub> [18].

Zdaniem wielu autorów angiotensyna II i TGF- $\beta_1$  odgrywają istotną rolę w remodelingu naczyń tętniczych i rozwoju nadciśnienia tętniczego [8, 12, 14, 21]. Wiadomo bowiem, że angiotensyna II za pośrednictwem tej cytokiny wywiera wpływ zarówno na komórki śródbłonna, jak i na komórki mięśni gładkich naczyń [8, 21]. TGF- $\beta_1$  ma działanie antyproliferacyjne i antymitogenne w stosunku do wszystkich typów komórek. W stosunku do komórek mięśni gładkich naczyń natomiast funkcja TGF- $\beta_1$  jest dwójaka: przy małej ekspresji TGF- $\beta$  hamuje wzrost tych komórek, zaś w przypadku nadmiernego wydzielania cytokina ta wywiera silny efekt mitogeny [22, 23]. W badaniach eksperymentalnych u szczurów wykazano, że biologiczna aktywność TGF- $\beta_1$  zależy od pobudzenia jego receptorów I bądź II w komórkach mięśni gładkich naczyń [24]. Udowodniono także, że działanie angiotensyny II w stosunku do receptorów I i II TGF- $\beta$  jest odmienne w zależności od obecności u badanych zwierząt nadciśnienia tętniczego. U szczurów bez nadciśnienia tętniczego angiotensyna II nasila ekspresję i wzrost ilości receptorów I, to jest niskiego powinowactwa dla TGF- $\beta_1$  w komórkach mięśni gładkich naczyń, co sprawia, że endogenne TGF- $\beta_1$  hamuje pobudzające działanie angiotensyny II w stosunku do komórek mięśni gładkich naczyń. Natomiast u szczurów z nadciśnieniem tętniczym endogenne TGF- $\beta_1$  powstały wskutek stymulacji angiotensyny II nie ma możliwości neutralizacji mitogennego działania angiotensyny II u szczurów z nadciśnieniem tętniczym. U zwierząt tych wskutek zwiększonego powinowactwa i zwiększonej ilości receptorów II, to jest wysokiego powinowactwa dla TGF- $\beta_1$ , obserwowano przyspieszony wzrost komórek mięśni gładkich naczyń i rozwój nadciśnienia tętniczego [8, 22, 24]. Na podstawie uzyskanych wyników badań przytoczeni autorzy i inni sugerują, że angiotensyna II zaburza funkcję receptorów I i II dla TGF- $\beta$  w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń, co nasila proliferację komórek i rozwój nadciśnienia tętniczego [8, 22, 24]. Su i wsp. [21] w swoich ostatnich badaniach wykazali, że angiotensyna II pobudza receptor I dla TGF- $\beta_1$  za pośrednictwem receptora AT<sub>1</sub> tylko u szczurów bez nadciśnienia tętniczego. W przebiegu różnych procesów patofizjologicznych aktywacja miejscowego układu RAA powoduje, że angiotensyna II może preferencyjnie wiązać się z receptorami typu AT<sub>2</sub>, których ekspresja ulega zwiększeniu. Najnowsze dowody wskazują, że hipertrofia komórek i efekt prozapalny zachodzi za pośrednictwem receptora AT<sub>2</sub> [25]. Wysłunięta została hipoteza, która zakłada, że ekspresja receptora I dla TGF- $\beta_1$  ulega zmniejszeniu wskutek pobudzenia receptora AT<sub>2</sub>, antagonizując funkcje zachodzące przez recep-

tor AT<sub>1</sub>, poprzez utworzenie ujemnej osi sprzężenia zwrotnego [25]. Brak sprzężenia zwrotnego pomiędzy receptorem AT<sub>1</sub> i AT<sub>2</sub> w komórkach mięśni gładkich naczyń u szczurów z nadciśnieniem tętniczym powoduje przerost komórek mięśni gładkich i rozwój nadciśnienia tętniczego.

Wyniki badań ostatnich lat udokumentowały związki pomiędzy stanem zapalnym w obrębie ściany naczyniowej a rozwojem nadciśnienia tętniczego [26, 27]. Zgodnie z aktualną wiedzą miażdżycy ma charakter przewlekłego fibroproliferacyjnego procesu zapalnego, który jest skutkiem długotrwałej, narastającej w czasie odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczynia [27]. Liczne badania kliniczne i populacyjne wskazują, iż podwyższone stężenie białek związanych z procesem zapalnym takich jak IL-6, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), CRP czy obecność molekuł adhezyjnych VCAM i ICAM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [28–32].

W badaniach własnych stężenie w surowicy CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$  u chorych z PChN było istotnie podwyższone, przy czym stężenie IL-6 było istotnie wyższe u chorych z PChN i z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do chorych z PChN bez nadciśnienia tętniczego. Uzyskana w tej grupie chorych korelacja pomiędzy stężeniem IL-6 a wartościami ciśnienia tętniczego może potwierdzać rolę tej cytokiny w patogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych z PChN.

W patogenezie nadciśnienia tętniczego zainteresowanie budzi ostatnio rola leptyny. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wykazały, że leptyna uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego przede wszystkim poprzez jej wpływ na współczulny układ nerwowy i poprzez wpływ na neuropeptyd Y. Pośrednio wpływa ona na czynność endokrynną/parakrynną śródbłonna naczyniowego, wołemię, jak również na procesy przebudowy ścian serca i naczyń [33, 34]. Udokumentowana zależność pomiędzy hiperleptynią a stężeniem angiotensyny II indukuje stres oksydacyjny w ustroju i prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego pogarszając rokowanie w związku z progresją miażdżycy i wystąpieniem ostrych epizodów wieńcowych. Wyniki badań wielu autorów oraz wyniki badań własnych potwierdziły obecność podwyższonego stężenia leptyny u chorych z PChN z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do chorych z PChN bez nadciśnienia tętniczego oraz w porównaniu do osób zdrowych [33, 34]. Podobnie wyniki badań Adamczaka i wsp. [33] dotyczące podwyższonego stężenia leptyny w surowicy chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz korelacji pomiędzy leptynią a wartościami ciśnienia tętniczego są

zgodne z naszymi obserwacjami. Wspomniany autor zwraca ponadto uwagę na zależność pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy a aktywnością reninową osocza.

Istnieje wiele dowodów pochodzących z licznych prac eksperymentalnych, klinicznych i epidemiologicznych, które wskazują, iż u chorych z PChN występuje przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu. Postuluje się, że aktywacja procesu zapalnego poprzez negatywny wpływ na funkcję śródbłonna naczyniowego może indukować rozwój nadciśnienia tętniczego u chorych z PChN. Wykazane zależności pomiędzy stężeniem badanych cytokin a wartościami ciśnienia tętniczego stanowią podstawę do rozważenia ich roli w patogenezie nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych.

## Wnioski

1. Podwyższone stężenie cytokin — TGF-β<sub>1</sub>, leptyny i IL-6 w surowicy chorych z PChN i nadciśnieniem tętniczym oraz wykazane korelacje pomiędzy średnimi wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem wymienionych cytokin wskazują na związek nadciśnienia tętniczego z przewlekłym procesem zapalnym.

## Streszczenie

**Wstęp** Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka prowadzących do stwardnienia tętnic, zawału serca, udaru mózgu i niewydolności nerek. Wyniki badań ostatnich lat wskazują na związek pomiędzy stanem zapalnym w obrębie ściany naczyniowej a rozwojem nadciśnienia tętniczego u osób pozornie zdrowych oraz u chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Celem naszej pracy jest próba odpowiedzi na pytanie, czy podwyższone stężenie cytokin takich jak transformujący czynnik wzrostu TGF-β<sub>1</sub>, leptyna i interleukina-6 (IL-6) w surowicy hemodializowanych chorych może mieć związek z występowaniem nadciśnienia tętniczego.

**Materiał i metody** Badaniem objęto 33 hemodializowanych chorych (16 mężczyzn, 17 kobiet w średnim wieku 52,72 ± 9,35 roku, średni czas leczenia dializacyjnego wynosił 33,12 ± 9,2 miesiące), u których wykonano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz wykonano następujące badania laboratoryjne: oznaczano w surowicy stężenie TGF-β<sub>1</sub>,

leptyny, IL-6 oraz wykonywano podstawowe badania biochemiczne. Grupę 33 chorych podzielono na 2 podgrupy w zależności od wartości ciśnienia tętniczego: podgrupa I obejmowała 13 chorych, u których nie występowało nadciśnienie tętnicze (7 mężczyzn, 6 kobiet, średnia wieku 55,46 ± 11,42 roku, średni czas leczenia dializacyjnego wynosił 33,8 ± 9,5 miesiące). Podgrupa II stanowiła 20 chorych z nadciśnieniem tętniczym (11 mężczyzn, 9 kobiet, średnia wieku 50,95 ± 7,51 roku, średni czas leczenia dializacyjnego wynosił 34,65 ± 8,6 miesiące). Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych osobników (średnia wieku wynosiła 48,27 ± 12,6 roku), u których wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego i oznaczono stężenie w surowicy TGF-β<sub>1</sub>, IL-6, leptyny oraz wykonano podstawowe badania biochemiczne.

**Wyniki** Wartości całodobowego, dziennego i nocnego ciśnienia tętniczego, wartość MAP i PP u 20 chorych były istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) wyższe od wartości w grupie 13 chorych bez nadciśnienia tętniczego. Stężenie w surowicy TGF-β<sub>1</sub>, leptyny i IL-6 były istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższe od wartości uzyskanych w grupie 13 chorych bez nadciśnienia tętniczego. Uzyskano następujące korelacje: pomiędzy średnim dobowym skurczowym ciśnieniem tętniczym a stężeniem TGF-β<sub>1</sub>  $r = 0,365$  ( $p < 0,04$ ), a stężeniem IL-6  $r = 0,501$  ( $p < 0,02$ ), średnim dobowym ciśnieniem rozkurczowym a stężeniem TGF-β<sub>1</sub>  $r = 0,372$  ( $p < 0,03$ ), a stężeniem leptyny  $r = 0,532$  ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski** Podwyższone stężenie cytokin: TGF-β<sub>1</sub>, leptyny, IL-6 w surowicy chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz wykazane korelacje pomiędzy średnimi wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem wymienionych cytokin wskazuje na udział procesu zapalnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego.

**słowa kluczowe:** transformujący czynnik wzrostu TGF-β<sub>1</sub>, leptyna, interleukina-6, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek

*Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 1, strony: 16–22*

## Piśmiennictwo

1. Bogdański P., Pupek-Musialik D., Dytfeld J. i wsp. Ocena wybranych wykładników stanu zapalnego u chorych z nadciśnieniem tętniczymi klinicznymi cechami zespołu metabolicznego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 3: 194.
2. Chae C.U. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399.
3. Gimbrone M.A. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1809.
4. Nowicka G., Naruszewicz M. Nadciśnienie tętnicze a wybrane czynniki ryzyka miażdżycy. *Terapia* 2004; 9: 1.
5. Di Napoli M. Inflammation, blood pressure, and stroke: an opportunity to target primary prevention. *Hypertension* 2005; 7: 44.

6. Ruiz-Ortega M. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases. *Hypertension* 2001; 38: 1382.
7. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. *Hypertension* 2001; 37: 1047.
8. Fokuda N., Hu WY, Kubo A. i wsp. Abnormal regulation of transforming growth factor-beta receptors on vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats by angiotensin II. *Hypertension* 1998; 31: 672.
9. Niemczyk M., Foroniewicz B., Mucha K. Rola TGF beta. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 4: 401.
10. Laviades C., Varo N., Diez J. Transforming growth factor beta in hypertension with cardiorenal damage. *Hypertension* 2000; 36: 517.
11. Kashiwagi M., Shinozaki M., Hirakata H. i wsp. Locally activated renin-angiotensin system associated with TGF beta 1 as a major factor for renal injury induced chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 616.
12. Aihara K., Ikeda Y., Yagi S. i wsp. Transforming growth factor-beta1 as a common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice* 2011; 175381: 1.
13. Hills C.E., Squires P. E. TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic intervention in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 68.
14. Li B., Khanna A., Dharma V, i wsp. TGF beta 1 DNA polymorphism, protein levels and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 271.
15. Ito Y., Goldschmeding H., Kasuga H. i wsp. Expression patterns of connective tissue growth factor and TGF-beta isoforms during glomerular injury recapitulate glomerulogenesis. *Am. J. Physiol.* 2010; 299 (3): F545.
16. Cambien F., Ricard S., Troesch A. i wsp. Polymorphism of the transforming growth factor beta 1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure: the Etude Cas-Témoin de l'infarcteur du Myocarde (ECTIM) Study. *Hypertension* 1996; 26: 881.
17. Mori T., Cowley W. Role of pressure in angiotensin II-induced renal injury: chronic servo-control of renal perfusion pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 752.
18. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K. i wsp. Transforming growth factor beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation* 2002; 106: 130.
19. Yagi A., Akaike K., Aihara A. i wsp. Endothelial nitric oxide synthase-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury. *Hypertension* 2010; 55 (4): 918.
20. Sumitomo-Ueda Y., Aihara K., Ise T. i wsp. Heparin cofactor II protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling via attenuation of oxidative stress in mice. *Hypertension* 2010; 56 (3): 430.
21. Su J., Fokuda N., Jin X. i wsp. Effect of AT2 receptor on expression of AT1 and TGF beta receptors in VSMC, from SHR. *Hypertension* 2002; 40: 853.
22. Majack R.A. Beta-type transforming growth factor specifies organizational behavior in vascular smooth muscle cells culture. *J. Cell Biol.* 1987; 105: 465.
23. Moses H.L., Coffey R.J., Leof E.B. Transforming growth factor beta regulation of cell proliferation. *J. Cell. Physiol.* 1987; 5: 1.
24. Bategay E.J., Raines E.W., Siefert R.A. TGF beta induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell* 1990; 63: 515.
25. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67: 799.
26. Brymora A., Flisiński, Grzesiak G. i wsp. Stan zapalny, ciśnienie tętnicze i postępujące uszkodzenie ściany naczynia w przewlekłej, eksperymentalnej chorobie nerek. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 2: 111.
27. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115.
28. Stam F., van Guldener C., Schalkwijk C.G. i wsp. Impaired renal function associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 5: 892.
29. Bolton C.H., Downs L.G., Victory J.G.G. i wsp. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1189.
30. Cybulski M.I., Iiyama K., Li H. i wsp. A major role for VCAM-1 but not for ICAM-1 in early atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 1255.
31. Niskanen L., Laaksonen D., Nyyssonen K. Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 1.
32. Głuszek J., Kosicka T. Czy nadciśnienie tętnicze jest przewlekłą chorobą zapalną. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (6): 363.
33. Adamczak M. Leptyna — czy jest hipertensynogenna? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 4: 399.
34. Franek E., Niemiec A., Kokot F. Aspekty patogenetyczne nadciśnienia tętniczego u osób otyłych. Rola leptyny, neuropeptydu Y i erytropoetyny. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 4: 403.