

Biomarkery we wczesnej diagnostyce subklinicznych uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego — czy spełnią oczekiwania?

prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce



Poszukiwanie subklinicznych uszkodzeń narządowych stanowi elementarną składową badania pacjenta z nadciśnieniem tętniczym. Wywołane nadciśnieniem przerost i przebudowa serca oraz naczyń tętniczych, nawet bez towarzyszących zmian miażdżycowych, zwiększają istotnie poziom ryzyka sercowo-naczyniowe-

go u pacjentów z nadciśnieniem i u osób z prawidłowym ciśnieniem, a także determinują określone zachowania terapeutyczne. Badanie elektro- i echokardiograficzne, ultrasonograficzna ocena kompleksu intima-media tętnicy szyjnej, ocena prędkości fali tętna i pomiar wskaźnika kostka–ramię są rekomendowane do oceny nadciśnieniowego przerostu i przebudowy serca i naczyń, a także monitorowania regresji i protekcji wywołanej leczeniem [1].

Prerost i postępująca przebudowa lewej komory stanowią rodzaj adaptacji do zwiększonego oporu naczyń obwodowych, ale z czasem prowadzą do dysfunkcji rozkurczowej i/lub skurczowej lewej komory, wystąpienia niewydolności serca, niedokrwienia oraz komorowych zaburzeń rytmu [2]. Uwzględniając masę lewej komory i wskaźnik względnej grubości ściany, wyodrębnia się 3 typy zmienionej geometrii: prerost ekscentryczny, przebudowę koncentryczną i najrzadziej występujący, ale najsilniej zwiększający ryzyko sercowo-naczyniowe, prerost koncentryczny lewej komory (stosunek grubości ściany do promienia $\geq 0,42$ przy podwyższonej masie lewej komory). We wczesnej fazie nadciśnienia tętniczego w przeważającej liczbie przypadków obserwuje się cechy izolowanego przerostu w obrębie segmentu podstawnego przegrody międzykomorowej [3].

Pacjenci z podobnym dobowym profilem ciśnienia tętniczego wykazują różny stopień zaawansowania przebudowy mięśnia sercowego. Zmiana struktury serca i ściany naczynia krwionośnego zależy od wpływu wielu czynników. Podkreśla się rolę czynników osobniczych, takich jak: wiek,

pleć, nadmierna aktywacja układu współczulnego, układu renina–angiotensyna–aldosteron, polimorfizm w zakresie genów kodujących białka, spośród których część posiada właściwości substancji wazoaktywnych i wzrostowych. Oddziałują one, poprzez wpływ na przekazywanie sygnałów w komórkach, na ekspresję genów odpowiedzialnych za procesy transkrypcji i proliferacji DNA. Pod wpływem długotrwałego rozciągania mięśniówki gładkiej naczyń w przebiegu nadciśnienia dochodzi do indukcji ekspresji genów charakterystycznych dla życia płodowego, przemiany genotypu dojrzałej komórki w genotyp embrionalny i do uwstecznienia jej fenotypu [4].

Rozwój zmian strukturalnych w naczyniach krwionośnych może być ograniczany przez wpływ substancji hamujących wzrost komórek, na przykład peptydów natriuretycznych, tlenku azotu czy adrenomedulliny. Wpływają one na różne etapy rozwoju zmian strukturalnych w naczyniach, zmniejszając działanie mitogenne czynników wzrostowych lub hamując migrację komórek mięśniówki gładkiej. Na modelach zwierzęcych i w badaniach *in vitro* potwierdzono udział czynników wzrostu i cytokin: TGF β 1 (*transforming growth factor β 1*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*) i IGF-1 (*insulin like growth factor-1*) w nasilaniu proliferacji fibroblastów, syntezy kolagenu, aktywowaniu przerostu kardiomiocytów i hamowaniu ich apoptozy [5]. Rola i znaczenie czynników wzrostu u osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego są nie do końca zdefiniowane i pozostają przedmiotem badań. Temat prezentowanego artykułu Kieć-Wilk i wsp. [6] jest więc bardzo atrakcyjny. Praca pochodzi z polskiego wiodącego ośrodka uniwersyteckiego, a Autorzy szczycą się bogatym dorobkiem badań nad czynnikami warunkującymi prerost oraz przebudowę serca i naczyń w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Kieć-Wilk i wsp. [6], oceniając zależność nadciśnieniowej przebudowy serca i naczyń od stężenia wybranych cytokin, poszukiwali wczesnego biochemicznego markera tych niekorzystnych zmian strukturalnych i czynnościowych

w przebiegu nadciśnienia. Stwierdzenie takich korelacji miałyby niewątpliwie istotną wartość praktyczną i poznawczą.

Autorom nie udało się jednak wykazać zależności między stężeniem czynników wzrostu a przerostem lewej komory i wartościami ciśnienia tętniczego w badanej grupie. Czy przeczy to dotychczasowym założeniom o udziale badanych cytokin w procesach nadciśnieniowej przebudowy serca i naczyń? Pamiętając, że działanie czynników TGF β 1, IGF-1 i bFGF, tj. przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego pobudzającego rozrost kardiomiocytów, odbywa się poprzez łączenie się i aktywację specyficznych receptorów komórek docelowych, należy przyjąć rolę tych związków w patogenezie zmian morfologicznych w przebiegu nadciśnienia tętniczego, na poziomie lokalnym, w obszarze ich produkcji, o czym zresztą piszą Autorzy w dyskusji. Negatywny wynik pracy opartej na pojedynczym pomiarze stężenia TGF β 1, IGF-1 i bFGF we krwi obwodowej nie przekreśla nadziei na wytypowanie biochemicznych wskaźników ryzyka niekorzystnych zmian czynnościowych i morfologicznych serca i naczyń w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Możliwe również, że leczenie hipotensyjne (bo prawdopodobnie chorzy w badanej grupie takiej terapii byli poddani) wpływało na otrzymane wyniki. Autorzy amerykańscy [7], badając podobną do ocenianą przez Kieć-Wilk i wsp. [6] grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym, ale po uprzednim odstawieniu terapii hipotensyjnej, wykazali związek między stężeniem cytokiny TGF β 1 we krwi a masą i wymiarem rozkurczowym lewej komory. Podobną zależność między stężeniem FGF-23 (*fibroblast growth factor 23*) a masą lewej komory zaobserwował inny zespół badaczy amerykańskich w grupie 162 osób z przewlekłą chorobą nerek [8]. Analizując stężenia poszczególnych cytokin we krwi, nie wiadomo, czy i na ile ich podwyższone stężenie jest również wyrazem ich protekcyjnego i reparacyjnego działania. Takie bowiem działania cytokin i czynników wzrostu są podnoszone w literaturze [9, 10]. Niewątpliwie praca Kieć-Wilk i wsp. [6] opisuje interesujące i ważne zagadnienie, którego rozwiązanie

może mieć istotne znaczenie nie tylko z naukowej, ale i praktycznej strony, dla rzeszy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pytanie o możliwość przewidywania przebudowy serca i naczyń w przebiegu nadciśnienia tętniczego w początkowych etapach tego procesu za pomocą specyficznego biomarkera pozostaje więc otwarte.

Piśmiennictwo

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2007; 28: 1462.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1561–1566.
3. Liebson PR, Grandits G, Prineas R et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*, 1993; 87: 476–486.
4. Ohki R, Yamamoto K, Ueno S et al. Transcriptional profile of genes induced in human atrial myocardium with pressure overload. *Int J Cardiol*, 2004; 96: 381–387.
5. Stawowy P, Margeta C, Kallisch H et al. Regulation of matrix metalloproteinase MT1-MMP/MMP-2 in cardiac fibroblasts by TGF-beta1 involves furin-convertase. *Cardiovasc Res*, 2004; 63: 87–97.
6. Kieć-Wilk B, Stolarz-Skrzypek K, Śliwa A, Zdzienicka A, Kawecka-Jaszcz K. Peripheral blood concentrations of TGF β 1, IGF-1 and bFGF and remodelling of the left ventricle and blood vessels in hypertensive patients. *Kardiologia Pol*, 2010; 68: 996–1002.
7. Almendral JL, Shick V, Rosendorff C, Atlas LA. Association between transforming growth factor-beta(1) and left ventricular mass and diameter in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*, 2010; 4: 135–141.
8. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*, 2009; 119: 2545–2552.
9. Wenzel S, Henning K, Habbig A et al. TGF-beta1 improves cardiac performance via up-regulation of laminin receptor 37/67 in adult ventricular cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*, 2010; 105: 621–629.
10. Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev*, 2009; 5: 203–215.