

ЕНДОТЕЛИН-1 ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Красимир Костов¹, Анелия Димитрова¹, Снежана Тишева², Александър Блажев³,
Милена Атанасова³, Аделаида Русева⁴, Иван Цинликов⁵, Армине Григорян¹

¹Катедра „Физиология и патофизиология”,

²Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология”,

³Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология”,

⁴Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология”,

⁵Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести”

МУ-Плевен, ул. „Климент Охридски“ №1, 5800 Плевен, България

e-mail: dr.krasi_kostov@abv.bg

ENDOTHELIN-1 IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Krasimir Kostov¹, Anelia Dimitrova¹, Snejana Tisheva², Aleksander Blazhev,
Milena Atanasova³, Adelaida Ruseva⁴, Ivan Tsinlikov⁵, Armine Grigoryan¹

¹Department of "Physiology and Pathophysiology",

²Department of "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology",

³Department of "Anatomy, Histology, Cytology and Biology",

⁴Department of "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology",

⁵Department of "Propaedeutics of Internal diseases"

Medical University of Pleven, 1 "Kliment Ohridski" Str., 5800 Pleven, Bulgaria

e-mail: dr.krasi_kostov@abv.bg

ABSTRACT

The role of endothelin-1 (ET-1) in arterial hypertension has been established through measurement of its serum levels. Although some studies have demonstrated an increase of ET-1 in hypertensive patients, others show normal or lightly elevated levels. In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the disease is often combined with arterial hypertension, which leads to a more severe complications of diabetes. ET-1, which is a powerful vasoconstrictor with proliferative, profibrotic and proinflammatory properties, may contribute through various mechanisms to the development of diabetic vascular diseases and hypertension. Furthermore ET-1 causes a reduction in insulin sensitivity and may so participate in the development of the metabolic syndrome. The objective of the study was to compare the serum concentrations of ET-1 in patients with mild and severe degree of arterial hypertension with and without T2DM with those of normotensive individuals without DM. The survey results show that in patients with arterial hypertension with and without T2DM, the levels of ET-1 are higher than those of the control group. The average levels of ET-1 in patients with arterial hypertension with T2DM are significantly increased compared with those in patients with arterial hypertension without DM.

Key words: endothelin-1, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus

ВЪВЕДЕНИЕ

Хемодинамичният стрес при артериална хипертензия води до повишена продукция на ET-1, който е един от най-силните открити до момента вазоконстриктори [4]. Неговото действие е от 30 до 50 пъти по-силно от това на норадреналина и ангиотензин II (АТ II) [1] и между 8-110 пъти по-слабо от това на уротензин II (U-II) [8,9]. Генерира се основно от ендотелните клетки. Концентрациите на ET-1 в съдовата стена са над 100 пъти по-високи от циркулиращите му плазмени нива. Така ET-1 действа основно като автокринен/паракринен

пептид, а не като циркулиращ хормон [10]. Освен в ендотела, ET-1 се произвежда в сърцето, бъбреците, надбъбречната жлеза, задния дял на хипофизата и ЦНС, макар и в изключително ниски концентрации [6]. ET-1 взаимодейства с два типа ендотелинови рецептори: ETA и ETB. ETB рецепторите се класифицират в два подтипа - ETB1 и ETB2. ETA рецепторите се експресират предимно в съдовите гладкомускулни клетки и кардиомиоцитите. Ефектите свързани с ETA рецептора водят до засилена Ca^{2+} мобилизация в гладкомускулните клетки на съдовете и вазоконстрикция. ETB рецепторите се експресират предимно върху съдовите ендотелни клетки. Стимулация на ETB1 рецептора, активира сигнални пътища, които водят до освобождаване на релаксиращи фактори като азотен оксид (NO), простаглицин (PGI₂) и ендотел-продуциран хиперполяризиращ фактор (EDHF). ETB2 свързаният отговор е вазоконстрикция, подобно на действието на ETA рецептора [1,4]. При пациентите с тип 2 захарен диабет (Т2ЗД), заболяването често се съчетава с артериална хипертензия, която води до по-тежки усложнения на диабета. Патофизиологията на диабетните усложнения е сложна и комплексна. ET-1, който е мощен вазоконстриктор с пролиферативни, профибротични и проинфламаторни свойства, може да допринесе за много аспекти на диабетната съдова болест [5]. Едно от основните усложнения са структурните и функционални нарушения на микроциркулацията. Основната причина е ендотелната дисфункция, която се характеризира с дисбаланс на ендотелни медиатори със съдоразширяващ и вазоконстрикторен ефект. Например високите нива на ET-1 може да допринесат за потискане синтезата на NO от ендотела. Ендотелната дисфункция играе важна роля в генезата на диабетната микро- и макроангиопатия. При пациенти с Т2ЗД е била открита положителна корелация между плазмените нива на ET-1 и микроангиопатията. Освен това ET-1 предизвиква намаляване на инсулиновата чувствителност и може да участва в развитието на метаболитния синдром. ET-1 може да допринесе за ендотелната дисфункция и следователно на инсулиновата резистентност, чрез увеличаване на производството на реактивни форми на кислорода, главно на супероксиден анион, като активира NADPH- оксидазната експресия и активност [3]. Плазмените нива на ET-1 се повишават при пациенти с тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) и Т2ЗД. Значима корелация се наблюдава между плазмените нива на ET-1 и диабетните усложнения. Нивата на ET-1 са по-високи при пациенти с микроалбуминурия, повишени нива на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), ретинопатия [5]. При диабетно болни с хипертония и нефропатия, нивата на ET-1 са по-високи отколкото при пациенти със захарен диабет без тези усложнения [15]. ET-1 и ETA рецепторите променят съдовата структура при Т2ЗД. Блокадата на ETA намалява тези ефекти. Гликемичния контрол предотвратява съдовото ремоделиране, чрез понижаваща регулация на ET-1/ETA рецепторната медиация [12]. ET-1 инхибира инсулин-медираното усвояване на глюкозата през плазмената мембрана. Той уврежда инсулин зависимия глюкозен транспортер GLUT 4 в адипоцитите и намалява инозитол-3-фосфат киназната активност. Освен това ET-1 намалява периферната утилизация на глюкоза и чувствителността към инсулин при здрави доброволци. От друга страна блокадата на ETA рецептора, потенцира усвояването на глюкоза. Тези наблюдения показват, че ендогенния ET-1 играе роля в регулиране на усвояването на глюкозата в инсулинзависимите тъкани [14].

Целта на проучването е да се сравнят серумните концентрации на ET-1 при пациенти с артериална хипертензия с и без Т2ЗД, както и с тези на контролна група от здрави лица.

МЕТОДИ

Формирани бяха 3 групи: Г1: 60 пациенти с артериална хипертензия без ЗД- 30 с лека хипертензия (ЛХ)- Г1_{ЛХ} и 30 с тежка хипертензия (ТХ)- Г1_{ТХ}; Г2: 50 пациенти с артериална хипертензия с Т2ЗД - 30 с ЛХ- Г2_{ЛХ} и 20 с ТХ- Г2_{ТХ}; Г3- 20 нормотензивни лица без диабет и без сърдечно-съдови заболявания, контролна група. ET-1 е определен чрез ELISA kit на „Biomedika“. За анализите е използвана статистическа програма STATGRAPHICS.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

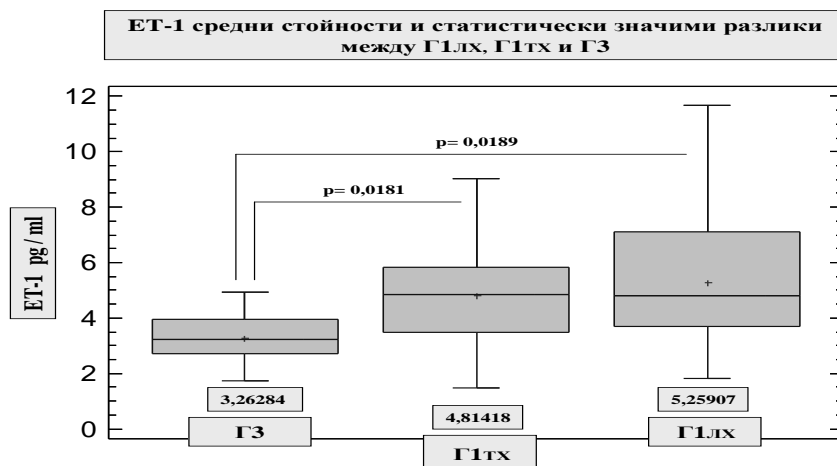
При пациенти с Т23Д е увеличена вазоконстрикторната активност на ЕТ-1 [2]. Например, циркулиращите и локалните нива на ЕТ-1 са повишени при животински модели с диабет и пациенти с диабет [7]. Експресията на ЕТ-1 и неговите рецептори се променят значително с прогресията на заболяването, което повишава биологичната роля на ендотелиновата система при пациенти със ЗД [11]. Експериментални данни показват, че блокадата на ЕТ-1 сигнализацията подобрява вазодилатацията при диабет и намалява инсулиновата резистентност [7]. Schneider и съавт. съобщават, че плазмените концентрации ЕТ-1 са били значително по-високи при пациенти с Т13Д, Т23Д и хипертензия в сравнение с контролите [13]. Резултатите от нашето проучване потвърждават тези данни и дават допълнителна информация за ролята на ЕТ-1 при различни степени на артериална хипертензия.

При пациентите от Г1 и Г2 нивата на ЕТ-1 (pg/ml) са по-високи от тези на Г3, като съществуват статистически значими разлики между трите групи- на Г1 в сравнение с Г3 ($p=0,0144$); на Г2 в сравнение с Г3 ($p=0,0340$) и на Г1 в сравнение с Г2 ($p=0,0033$) (Фиг. 1).



Фиг. 1 Статистически значими разлики на ЕТ-1 между Г1, Г2 и Г3 (Г1- пациенти с артериална хипертензия без ЗД, Г2- пациенти с артериална хипертензия с Т23Д, Г3- контролна група)

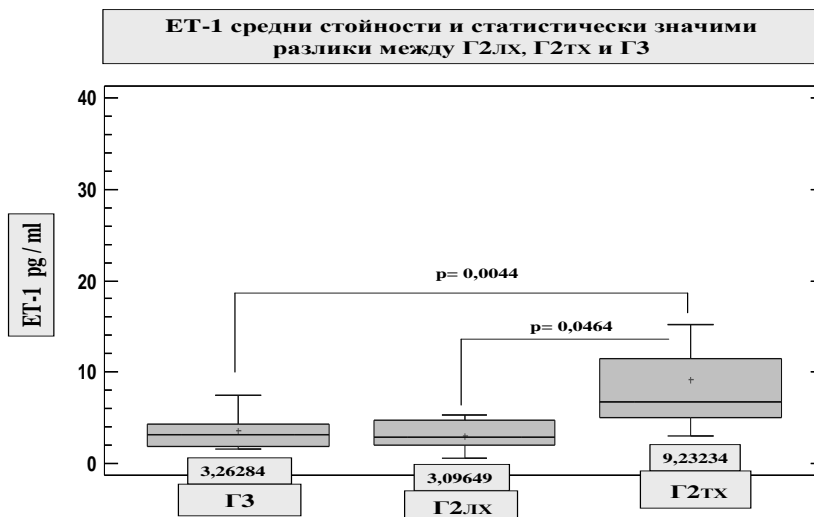
При пациентите от Г1 беше установено, че има статистически значими разлики между Г1_{ЛХ} в сравнение с Г3 ($p=0,0189$) и на Г1_{ТХ} в сравнение с Г3 ($p=0,0181$). При Г1_{ЛХ} и Г1_{ТХ} нивата на ЕТ-1 са по-високи от тези на Г3. Стойностите на ЕТ-1 в Г1_{ЛХ} са по-високи от тези на Г1_{ТХ}, което показва, че ЕТ-1 играе ключова роля за развитието на хипертензията в началните етапи на болестта (Фиг. 2).



Фиг. 2 Статистически значими разлики на ЕТ-1 между Г1_{ЛХ} в сравнение с Г3 ($p=0,0189$) и на Г1_{ТХ} в сравнение с Г3 ($p=0,0181$) (Г1_{ЛХ} - пациенти с лека хипертензия без ЗД, Г1_{ТХ} - пациенти с тежка хипертензия без ЗД, Г3- контролна група)

При пациентите от Г2 се установи, че има статистически значими разлики между Г2_{ТХ} в сравнение с Г3 ($p=0.0044$) и на Г2_{ЛХ} в сравнение с Г2_{ТХ} ($p=0.0464$). Нивата на Г2_{ЛХ} са непроменени в сравнение с Г3, докато тези при Г2_{ТХ} са значително повишени. Това показва, че

ЕТ-1 играе важна роля за развитието на ТХ при пациентите с Т23Д (Фиг. 3).



Фиг. 3 Статистически значими разлики между Г2_{ТХ} в сравнение с Г3 и на Г2_{ЛХ} в сравнение с Г2_{ТХ} (Г2_{ЛХ} - пациенти с лека хипертензия с Т23Д, Г2_{ТХ} - пациенти с тежка хипертензия с Т23Д, Г3- контролна група)

ИЗВОДИ

При пациентите с артериална хипертензия с и без Т23Д, нивата на ЕТ-1 са по-високи от тези на контролната група. Средните нива на ЕТ-1 при пациентите с артериална хипертензия с Т23Д са увеличени в сравнение с тези без ЗД. При пациентите без ЗД, ЕТ-1 играе ключова

роля за развитието на хипертензията в началните етапи на болестта, докато при ТЗД, ET-1 е свързан с развитието на тежкостепенната хипертензия, вероятно поради засиленото му вазоконстрикторно, прооксидативно и проинфламаторно действие, обусловено от метаболитните съдови промени.

БЛАГОДАРНОСТИ

Колективът ни изказва благодарност на МУ-Плевен за оказаната финансова подкрепа при разработването на проект №7/2013 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Димитрова, А., Д. Страшимиров, 2005. Ролята на ендотелините в патогенезата на артериалната хипертензия, Сборник от научна конференция с международно участие. Стара Загора, 4, 164-170
2. Böhm, F., J. Pernow, 2007. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease, *Cardiovascular Research*, 76, 8–18
3. Ergul, A., 2011. Endothelin-1 and diabetic complications: Focus on the vasculature, *Pharmacological Research*, 63, 477–482
4. Hynynen, M., R. Khali, 2006. The Vascular Endothelin System in Hypertension - Recent Patents and Discoveries, *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 1, 95-108
5. Kalani, M., 2008. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes, *Vascular Health and Risk Management*, 4, 1061–1068
6. Kohan, D., N. Rossi, E. Inscho, D. Pollock, 2011. Regulation of Blood Pressure and Salt Homeostasis by Endothelin, *Physiol Rev*, 91, 1–77
7. Matsumoto, T., R. Lopes, K. Taguchi, T. Kobayashi, R. Tostes, 2014. Linking the beneficial effects of current therapeutic approaches in diabetes to the vascular endothelin system, *Life Sciences*, 1–7
8. Nakayama, T., T. Hirose, K. Totsune, N. Mori, Y. Maruyama, T. Maejima, K. Minagawa, R. Morimoto, K. Asayama, M. Kikuya, T. Ohkubo, J. Hashimoto, M. Kohzuki, K. Takahashi, Y. Imai, 2008. Increased gene expression of urotensin II- related peptide in the hearts of rats with congestive heart failure, *Peptides*, 29, 801-808
9. Pakala, R., 2008. Role of urotensin II in atherosclerotic cardiovascular diseases, *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 9, 166- 178
10. Perez del Villar, C., C. Garcia, C. Feldstein, L. Juncos, J. Carlos, 2005. Role of Endothelin in the Pathogenesis of Hypertension, *Mayo Clin Proc*, 80, 84-96
11. Pernow, J., A. Shemyakin, F. Böhm, 2012. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus, *Life Sciences*, 91, 507–516
12. Sachidanandam, K., J. Hutchinson, M. Elgebaly, E. Mezzetti, A. Dorrance, K. Motamed, A. Ergul, 2009. Glycemic control prevents microvascular remodeling and increased tone in Type 2 diabetes: link to endothelin-1, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296, 952–959
13. Schneider, J., N. Tilly, T. Hierl, U. Sommer, A. Hamann, K. Dugi, C. Kasperk, 2002. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus, *American journal of hypertension*, 15, 967-972
14. Shemyakin A., F. Salehzadeh, D. Esteves Duque-Guimaraes, F. Böhm, E. Rullman, T. Gustafsson, J. Pernow, A. Krook, 2011. Endothelin-1 reduces glucose uptake in human skeletal muscle in vivo and in vitro, *Diabetes*, 60, 2061–2067
15. Singh, U., R. Singh, Su. Singh, Sh. Singh, 2011. Plasma endothelin level in hypertension and diabetes mellitus, *Medical Case Studies*, 2, 50-53