

¹Katedra i Klinika Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego²Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wpływ nadciśnienia tętniczego i palenia tytoniu na barierę krew-siatkówka

The Influence of Arterial Hypertension and Smoking on Blood-Retinal Barrier

Summary

Background The aim of the study was the fluorophotometric evaluation of the blood-retinal barrier (BRB) integrity in smoking and non-smoking patients with arterial hypertension without signs of BRB breakdown in form of the retinal hemorrhages, hard and soft exudates seen during ophthalmoscopy and fluorescein angiography.

Material and methods In the study took part 36 patients with arterial hypertension and 19 normotonic healthy volunteers. There were 55 persons: 22 men and 33 women. The study included: ophthalmic examination, fluorescein angiography, fluorophotometry, laboratory tests (triglycerids, cholesterol, LDL, HDL, creatinine, glucose concentration, OGT). To objectively evaluate the impact of smoking we measured cotinine concentration in urine using HPLC and performed CCR assessment.

Results BRB permeability (P_{BRB}) in hypertensive patients was significantly higher than in the control group ($2,24 \pm \pm 0,68$ nm/s vs. $1,64 \pm 0,64$ nm/s; $p = 0,003$). The mean urinary cotinine concentration in persons not exposed to

smoke was $56,59 \pm 48,61$ ng/ml. In smokers it was $930,1 \pm \pm 289,22$ ng/ml ($p < 0,001$). P_{BRB} in smokers was $1,99 \pm \pm 0,76$ nm/s vs. $1,98 \pm 0,66$ nm/s in persons not exposed to smoke ($p = 0,98$). But the highest values of P_{BRB} ($2,32$ nm/s) was seen by hypertensives with CCR > 50 ng/mg. This value was significantly higher than P_{BRB} in non-exposed to smoke healthy volunteers ($1,68$ nm/s, $p < 0,05$).

Conclusions The P_{BRB} in the patients with arterial hypertension is significantly higher than in normotonic control group, what shows the damaging effect of arterial hypertension on the BRB. The observed increasing P_{BRB} values in the groups of healthy smokers, non-smoking patients with hypertension and smoking patients with hypertension may indirectly suggest the effect of smoke in patients with hypertension.

key words: hypertensive retinopathy, blood-retinal barrier (BRB), vitreous fluorophotometry, vascular endothelium, HPLC, smoking, nicotine, cotinine, CCR

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 3, pages 147–155.


Wstęp

Anatomiczną podstawę bariery krew-siatkówka (BRB, *blood-retinal barrier*) stanowią komórki śródbłonka naczyń siatkówki, połączone ze sobą obwód-

kami zamykającymi oraz komórki nabłonka barwnikowego siatkówki [1]. Wziernikowanie lub angiografia fluoresceinowa umożliwiają wykrycie zaawansowanych uszkodzeń BRB, natomiast w celu wykrycia wczesnych zmian konieczne jest zastosowanie bardziej czułych metod. Szczególnie przydatna w wykrywaniu wczesnych zmian jest fluorofotometria ciała szklistego [2], która jest jedyną metodą diagnostyczną umożliwiającą ilościowe badanie przepuszczalności BRB (P_{BRB} , *BRB permeability*) [3].

Nadciśnienie tętnicze prowadzi do uszkodzenia BRB, co objawia się powstawaniem na dnie oka wybroczyn, wysięków twardych, kłębków waty (*cotton-*

Adres do korespondencji: dr med. Arkadiusz Pogrzebielski
ul. Zaporoska 5/21, 30–389 Kraków
tel.: 600–316–647
e-mail: arkadiusz@mp.pl

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

Praca finansowana z grantu KBN Nr 4 P05B 06016

-*wool spots*) czy obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego [4]. Badania dotyczące fluorofotometrycznej oceny zmian P_{BRB} w przebiegu nadciśnienia tętniczego są w piśmiennictwie nieliczne [5–9].

Palenie tytoniu niekorzystnie wpływa na komórki śródbłonna [10–13]. Ze względu na częste zatajanie przez chorych faktu palenia przed lekarzem, konieczna jest obiektywna weryfikacja narażenia na działanie dymu tytoniowego, którą umożliwia oznaczenie stężenia kotyniny w moczu badanych i obliczanie stosunku stężenia kotyniny w moczu do stężenia kreatyniny w surowicy krwi (CCR, *cotinine creatinine ratio*) [14]. Oznaczenia stężenia kotyniny w moczu wykorzystywano do tej pory do monitorowania narażenia na dym tytoniowy dzieci i dorosłych [14], kobiet w ciąży, osób pracujących w przemyśle, jak również do monitorowania skuteczności programów służących zerwaniu z nałogiem palenia tytoniu [15].

Kotyninę uważa się za biologiczny wskaźnik z wyboru do oceny narażenia na działanie dymu tytoniowego, ponieważ jej okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 19 godzin, a nikotyna jest jej jedynym źródłem w organizmie. Dzięki oznaczeniu stężenia kotyniny uzyskuje się wiarygodne informacje na temat narażenia na działanie dymu tytoniowego w ciągu 48 godzin przed pobraniem próbki moczu. Umożliwia to rozróżnienie między czynnym paleniem, biernym narażeniem środowiskowym i brakiem narażenia na działanie dymu tytoniowego [15]. Wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC, *High-Performance Liquid Chromatography*) po ekstrakcji na fazach stałych jest uznanym standardem oznaczania stężenia nikotyny i kotyniny [16].

Celem badań było określenie przepuszczalności BRB u palących i niepalących chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz porównanie wyników z uzyskanymi w grupie zdrowych ochotników z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Material i metody

Do badania kierowano chorych z Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii CMUJ.

Do badania włączano palących lub niepalących chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w wieku 40–60 lat, z retinopatią I lub II stopnia według klasyfikacji Keitha, Wagenera i Barkera, bez widocznych w trakcie wziernikowania cech uszkodzenia BRB, takich jak wybroczyny siatkówkowe, wysięki twarde lub wysięki miękkie.

Kryteria wykluczające z badania obejmowały: 1) kryteria okulistyczne: brak pełnej przezierności ośrodków optycznych, choroby ciała szklatego, inne niż retinopatia nadciśnieniowa choroby naczyń siat-

kówki, duża krótkowzroczność, przebyte terapii laserowej, jaskra, noszenie szkieł kontaktowych; 2) kryteria ogólne: przebyty zawał serca lub udar mózgu, cukrzyca, ciąża, nadczynność tarczycy, choroby wątroby, choroby nerek, choroby krwi, choroby nowotworowe czy obecność przeciwwskazań do podania fluoresceiny.

Badania uzyskały akceptację Komisji Etycznej CMUJ i poddano im wyłącznie osoby, które wyraziły świadomą zgodę na piśmie.

Badaniami objęto 36 chorych z nadciśnieniem tętniczym i 19 osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego — 22 mężczyzn i 33 kobiety w wieku 40–60 lat ($x = 49,02$). Ogólną charakterystykę badanych zebrano w tabeli I. W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym znany czas trwania nadciśnienia wynosił średnio 8,7 roku (zakres 1–32 lat). Rozkład przedstawiono na rycinie 1. Rozkład liczebności osób z nadciśnieniem tętniczym według klasyfikacji WHO/ISH z 1999 roku [17] zawiera tabela II. U wszystkich chorych stosowano leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Badane grupy nie różniły się między sobą statystycznie pod względem glikemii na czczo (tab. III). U 17 (30,9%) chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz u 6 (10,9%) z grupy kontrolnej stwierdzono upośledzoną tolerancję glukozy. Liczebność osób z upośledzoną tolerancją glukozy w poszczególnych grupach nie różniła się statystycznie ($p = 0,26$, test U). W tabeli III podano również wyniki podstawowych badań laboratoryjnych.

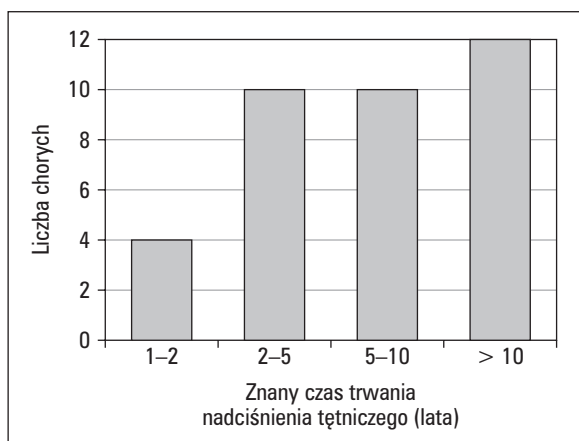
Dane pochodzące z wywiadu dotyczące palenia tytoniu przedstawiono w tabeli IV oraz na rycinach 2 i 3. Wśród 13 osób, które zaprzestały palenia, 12 zrobiło to ponad 5 lat temu, a tylko 1 osoba zaledwie tydzień przed przystąpieniem do badania. Spośród wszystkich osób biorących udział w badaniu 18 stwierdziło, że w ciągu dnia przebywa co najmniej godzinę w towarzystwie palących. Wśród nich znajdowały się 4 osoby z grupy niepalących i 5 osób, które zaprzestały palenia. Niemal połowa czynnych palaczy (9 osób) stwierdziła, że jest dodatkowo narażona na działanie dymu tytoniowego ze strony innych palaczy.

Pomiaru ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) dokonywała u wszystkich badanych ta sama osoba w gabinecie lekarskim (zgodnie z techniką opisaną w zaleceniach WHO i PTNT), w pozycji siedzącej, z zastosowaniem sfigmomanometru rtęciowego (*Gomed ID 2001*). Przed pomiarem pacjent przez około 5 minut przebywał w cichym pomieszczeniu. Mankiet umieszczano na wysokości serca, pomiary wykonywano 3-krotnie w odstępach 5 minut i obliczano średnią [17, 18].

Badane laboratoryjnie czynniki ryzyka miażdżycy to: stężenie cholesterolu całkowitego (*Technicon*

Tabela I. Charakterystyka badanych**Table I.** Basic characteristics of patients

	Grupa chorych	Grupa kontrolna
Liczba badanych n (%)	36 (65,5%)	19 (34,5%)
Wiek (lata)	48,78 ± 5,92	49,32 ± 5,48
Płeć (% mężczyzn/% kobiet)	14/22 (42/58)	8/11 (39/61)
Średnie ciśnienie skurczowe w tygodniu poprzedzającym badanie [mm Hg]	147,6 ± 16,5 (zakres 120–190)	116,5 ± 15,8 (zakres 80–140)
Średnie ciśnienie rozkurczowe w tygodniu poprzedzającym badanie [mm Hg]	96,3 ± 13,3 (zakres 75–140)	75,6 ± 9,3 (zakres 50–90)
Liczba badanych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego	25	8
Masa ciała [kg]	78,14 ± 13,86	71,80 ± 16,75

**Rycina 1.** Liczebność chorych w zależności od znanego czasu trwania nadciśnienia tętniczego**Figure 1.** Distribution of patients according to the known time of hypertension**Tabela II.** Rozkład liczebności chorych z nadciśnieniem tętniczym w grupach według podziału WHO/ISH z 1999 roku**Table II.** Distribution of patients with arterial hypertension in groups according to WHO/ISH 1999 classification

	Liczba chorych (n)	Odsetek chorych (%)
Nadciśnienie stopnia 1 (łagodne)	12	33
Nadciśnienie stopnia 2 (umiarkowane)	17	48
Nadciśnienie stopnia 3 (ciężkie)	7	19
Razem	36	100

RA 1000), cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów oraz fibrynogenu (*Boehringer Coagulation System*). Aby wykluczyć chorych na cukrzycę, przeprowadzono oznaczenie glikemii na czczo (*Hitachi 917*) i doustny test tolerancji glukozy. Aby wykluczyć pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek, co wpływa na wydalanie kotyniny, oznaczano stężenie kreatyniny (*Hitachi 917*).

W celu oceny narażenia na działanie dymu tytoniowego, oznaczano stężenie kotyniny w moczu badanych oraz CCR. Stężenie kotyniny w moczu metodą HPLC po ekstrakcji na fazach stałych oznaczano zgodnie z metodyką stosowaną w Laboratorium Analiz Chemiczno-Toksikologicznych Kliniki Toksykologii CMUJ [16] (kierownik: prof. dr hab. med. J. Pach). W piśmiennictwie za narażone na działanie dymu tytoniowego uważa się osoby z CCR > 50 ng/mg, natomiast CCR < 50 ng/mg wskazuje na brak narażenia [19].

W dniu badania wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego i oznaczano masę ciała. Następnie przeprowadzono pełne badanie okulistyczne z fotografią dna oka, angiografią fluoresceinową i badaniem fluorofotometrycznym, które prowadzono zgodnie z protokołem *European Concerted Action on Ocular Fluorometry* (ECNOF) [20].

Wyniki opracowano, wykorzystując elementy statystyki opisowej. Porównując rozkład zmiennych jakościowych w badanych grupach oraz w wypadku zmiennych ilościowych, których rozkład nie odpowiadał rozkładowi normalnemu, stosowano testy nieparametryczne: test χ^2 z poprawką Yatesa i test U Manna-Whitneya dla grup niezależnych.

Tabela III. Zestawienie wyników badań laboratoryjnych

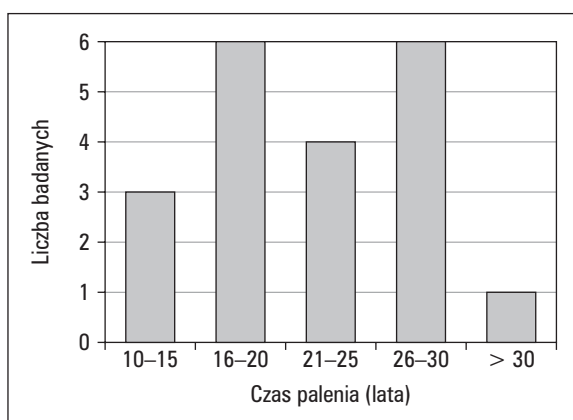
Table III. Results of laboratory examinations

Badania laboratoryjne	Grupa chorych	Grupa kontrolna	p
Triglicerydy [mmol/l]	1,57 ± 0,89 (zakres 0,62–5,03)	1,04 ± 0,36 (zakres 0,54–1,79)	0,01
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,56 ± 0,87 (zakres 3,89–7,47)	5,06 ± 0,7 (zakres 3,67–6,4)	0,04
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,41 ± 0,78 (zakres 1,88–4,9)	2,98 ± 0,73 (zakres 1,74–4,27)	0,05
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,44 ± 0,34 (zakres 0,9–2,34)	1,59 ± 0,32 (zakres 1,12–2,5)	0,1
Fibrynogen [g/l]	2,64 ± 0,75 (zakres 1,7–4,3)	2,48 ± 0,32 (zakres 2,1–3,2)	0,9
Kreatynina [μmol/l]	88,6 ± 15,1 (zakres 55–116)	91,7 ± 15 (zakres 72–140)	0,9
Glikemia [mmol/l]	4,9 ± 0,67 (zakres 3,65–6,05)	4,65 ± 0,55 (zakres 3,7–6,05)	0,2

Tabela IV. Narazenie na działanie dymu tytoniowego na podstawie wywiadu

Table IV. Exposure to smoke according to patients history

	Grupa chorych (n)	Grupa kontrolna (n)
Liczba badanych	36	19
Liczba niepalących	14	9
Liczba byłych palaczy	8	5
Liczba aktualnie palących	14	5



Rycina 2. Liczebność osób palących zależnie od czasu palenia w latach

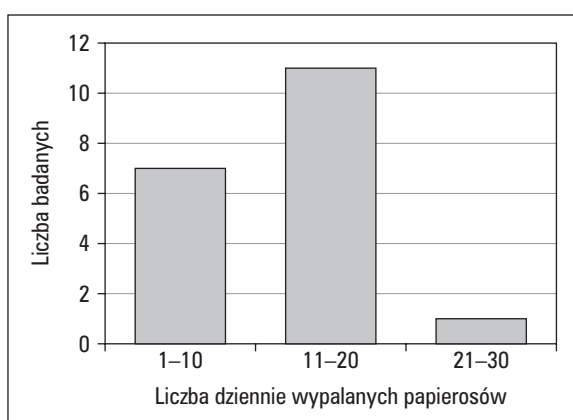
Figure 2. Distribution of smoking patients according to the time of smoking (in years)

Wyniki

Ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) w dniu badania wynosiło w grupie chorych $149,6 \pm 21$ mm Hg (zakres 110–200 mm Hg), natomiast w grupie kontrolnej $121,1 \pm 10$ mm Hg (zakres 100–135 mm Hg; $p < 0,05$). Ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) w grupie chorych wynosiło $95 \pm 11,8$ mm Hg (zakres 70–115 mm Hg), a w grupie kontrolnej 80 ± 10 mm Hg (zakres 60–90 mm Hg; $p < 0,05$). Liczebność chorych w zależności od wartości BP w dniu badania przedstawiono w tabeli V.

Badanie okulistyczne

U wszystkich badanych stwierdzono pełną ostrość wzroku do dali i do bliży z odpowiednią korekcją. Spośród 36 chorych na nadciśnienie tętnicze u 13 (36,1%) stwierdzono zwężenie tętniczek i poszerzenie odbłasku naczyniowego, zaliczając ich do I grupy według klasyfikacji Keitha, Wagenera i Barkera. Objawy pozwalające przyporządkować chorych do II grupy, w postaci wyprostowania naczyń tętniczych, objawów Gunna i obecności naczyń o charakterze miedzianych drucików, stwierdzono u 23 (63,9%) osób. Podczas wzziernikowania u żadnego z badanych nie stwierdzono kli-



Rycina 3. Podział palących według liczby wypalanych dziennie papierosów

Figure 3. Distribution of smoking patients according to the number of cigarettes smoked per day

Tabela V. Liczebność badanych w zależności od wartości ciśnienia tętniczego**Table V.** Distribution of patients according to blood pressure values

Grupa	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	Grupa chorych (n)	Grupa kontrolna (n)
1	< 130	< 85	2	14
2	130–139	85–89	4	5
3	140–159	90–99	16	0
4	160–179	100–109	7	0
5	≥ 180	≥ 110	7	0

Tabela VI. Wyniki badania okulistycznego**Table VI.** Ophthalmologic examination results

	Grupa chorych	Grupa kontrolna	p
Ostrość wzroku do dali	1,0	1,0	> 0,05
Ostrość wzroku do blizy	0,5	0,5	> 0,05
Ciśnienie wewnątrzgałkowe [mm Hg]	15,0 ± 2,85	13,9 ± 4,1	> 0,05

nicznych cech uszkodzenia BRB w postaci krwotoczków, wysięków twardych czy wysięków miękkich (tab. VI).

Przepuszczalność bariery krew-siatkówka

Średni wskaźnik P_{BRB} u chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosił $2,24 \pm 0,68$ nm/s, natomiast w grupie kontrolnej wartość P_{BRB} wynosiła $1,64 \pm 0,64$ nm/s ($p = 0,003$, test U).

Stwierdzono znamiennej różnicę w P_{BRB} pomiędzy grupą chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których SBP przekraczało 160 mm Hg ($n = 12$), a grupą kontrolną, w której aktualne SBP było mniejsze niż 130 mm Hg ($n = 11$, odpowiednio: $2,28 \pm 0,7$ vs. $1,62 \pm 0,64$ nm/s; $p = 0,03$). Nie stwierdzono natomiast znamiennej różnicy w P_{BRB} między grupą chorych z nadciśnieniem tętniczym, w której DBP przekraczało 100 mm Hg, a grupą kontrolną, w której aktualne DBP wynosiło mniej niż 85 mm Hg, (odpowiednio $2,11 \pm 0,61$ vs. $1,63 \pm 0,71$ nm/s; $p = 0,06$).

Współczynnik korelacji Pearsona „r” pomiędzy SBP w dniu badania a P_{BRB} wynosił 0,25, a współczynnik $r^2 = 0,06$ ($p = 0,056$), natomiast pomiędzy DBP w dniu badania a P_{BRB} wynosił on 0,23, zaś współczynnik $r^2 = 0,05$ ($p = 0,08$).

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w P_{BRB} pomiędzy grupami chorych z różnym czasem trwania

nadciśnienia, ani też między wiekiem badanych a P_{BRB} ($r = 0,09$, $r^2 = 0,0082$, $p > 0,05$).

Stężenie kotyniny w moczu

W grupie osób, które w wywiadzie określiły się jako nienarażone na działanie dymu tytoniowego, średnie stężenie kotyniny w moczu wynosiło $56,59 \pm 48,61$ ng/ml (zakres 7–169 ng/ml), a w grupie palących — $930,1 \pm 289,22$ ng/ml (zakres 476–1582 ng/ml; $p < 0,001$, test U). Grupa osób z nadciśnieniem tętniczym i grupa kontrolna nie różniły się znamiennej pod względem średniego stężenia kotyniny w moczu (odpowiednio $465,6 \pm 500$ ng/ml [zakres 7–1582 ng/ml] vs. $307,9 \pm 397,7$ ng/ml [zakres 5–1020 ng/ml]; $p = 0,23$, test U).

Średnie stężenie kreatyniny w grupie kontrolnej wynosiło $91,7 \pm 15$ μ mol/l (zakres 72–140 μ mol/l), a w grupie chorych — $88,6 \pm 15,1$ μ mol/l (zakres 55–116 μ mol/l; $p = 0,88$, test U).

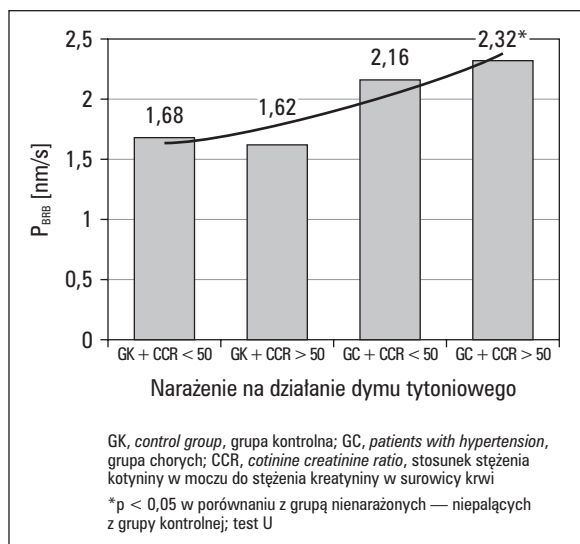
Stosunek stężenia kotyniny do kreatyniny mniejszy niż 50 ng/mg, charakteryzujący osoby nienarażone na działanie dymu tytoniowego, stwierdzono u 20 chorych (36,4%), natomiast wartość CCR > 50 ng/mg, wskazującą na czynne palenie, stwierdzono u 35 (63,6%) badanych (tab. VII). Liczba osób z CCR < 50 ng/mg i CCR > 50 ng/mg w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym wynosiła odpowiednio 13 (23,6%) i 23 (41,8%), a w grupie kontrolnej — 7 (12,7%) i 12 (21,8%). Analiza rozkładu częstości narażenia na działanie dymu tytoniowego w obu grupach wykazała brak znamiennej zależności pomiędzy narażeniem na działanie dymu tytoniowego, ocenianego na podstawie CCR, a występowaniem nadciśnienia tętniczego w badanym materiale ($p > 0,05$; test χ^2 , test U).

Przepuszczalność BRB w zależności od narażenia na działanie dymu tytoniowego (na podstawie CCR)

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w P_{BRB} między grupą badanych z CCR > 50 ng/mg a grupą z CCR < 50 ng/mg ($p = 0,86$, test U).

Tabela VII. Liczebność badanych na podstawie CCR**Table VII.** Distribution of smoking patients according to CCR values

Dane z wywiadu	CCR < 50 n (%)	CCR > 50 n (%)	Ogółem n (%)
Nienarażeni (niepalący + byli palacze)	20 (36,4)	16 (29,1)	36 (65,5)
Narażeni (palący)	0	19 (34,5)	19 (34,5)
Ogółem	20 (36,4)	35 (63,6)	55 (100)



Rycina 4. Wskaźnik przepuszczalności BRB (P_{BRB}) w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem potwierdzonego narażenia na działanie dymu tytoniowego

Figure 4. P_{BRB} in patients with arterial hypertension and in control group with different CCRs

Przepuszczalność BRB w grupie osób narażonych i nienarażonych na działanie dymu tytoniowego chorych na nadciśnienie tętnicze oraz w grupie narażonych i nienarażonych zdrowych ochotników z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego przedstawiono na rycinie 4.

Glikemia na czczo i doustny test tolerancji glukozy

Nie stwierdzono znamienego wpływu upośledzenia tolerancji glukozy na P_{BRB} ani ogólnie wśród badanych ($p = 0,91$), ani też analizując P_{BRB} wyłącznie w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,53$, test U).

Dyskusja

Fluorofotometrię ciała szklanego stosowano dotychczas przede wszystkim w celu wykrycia i oceny retinopatii cukrzycowej [2, 5, 21–24]. Tylko nieliczne badania dotyczyły P_{BRB} w przebiegu nadciśnienia tętniczego, ocenianej z zastosowaniem fluorofotometrii ciała szklanego [5–9]. Porównanie ich wyników jest trudne lub wręcz niemożliwe, ponieważ stosowane dawniej przez cytowanych autorów protokoły nie uwzględniały faktu przenikania przez BRB jedynie cząsteczek fluoresceiny niezwiązanej z białkami osocza, którą można określić, wykonując ultrafiltrację. W badaniach własnych autorzy po-

służyli się aktualnie obowiązującym protokołem opracowanym w ramach ECNOF [20].

Dutton i wsp. [6] udowodnili w badaniach eksperymentalnych zwiększenie stężenia fluoresceiny w komorze przedniej i w ciele szklanym u szczurów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Normalizacja BP prowadziła do zmniejszenia P_{BRB} do prawidłowych wartości. Zmniejszenie P_{BRB} u chorych z BP > 175/100 mm Hg i z cechami czynnej retinopatii po obniżeniu wartości BP wykazali również Jampol i wsp. [7]. U chorych wykazujących jedynie cechy stwardnienia naczyń, bez cech czynnej retinopatii, nawet przy wysokim BP, autorzy ci stwierdzili prawidłową przepuszczalność BRB. Podobnie jak w badaniach Jampola, także i w materiale własnym autorzy niniejszej pracy zaobserwowali, że wartości P_{BRB} u zdecydowanej większości chorych z nadciśnieniem tętniczym, bez cech czynnej retinopatii mieszczą się w przedziale charakterystycznym dla osób zdrowych i są mniejsze niż 3,16 nm/s, co uznaje się za górną granicę normy [20].

Krogsaa i wsp. [9] wykazali zwiększenie P_{BRB} u chorych z niedawno rozpoznany umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Po 7 miesiącach leczenia i normalizacji BP P_{BRB} zmniejszyła się do wartości obserwowanych u zdrowych ochotników. Autorzy stwierdzili, że P_{BRB} jest zwiększona nawet w przypadkach umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, wzrost ten jednak ma charakter odwracalny. Największą P_{BRB} stwierdzili oni u chorych z wysokim BP i patologicznymi zmianami w siatkówce, a najmniejszą — u chorych z niskim BP i brakiem zmian w siatkówce. Według autorów wskazuje to na bezpośredni wpływ BP na P_{BRB} . W badanym materiale klinicznym autorzy niniejszej pracy stwierdzili znamienne różnice P_{BRB} między grupą kontrolną, w której aktualne SBP było mniejsze niż 130 mm Hg, a grupą osób z nadciśnieniem tętniczym, u których SBP było większe niż 160 mm Hg. Analizując wartości DBP, stwierdzono różnicę zbliżoną do znamiennej między grupą, w której ciśnienie rozkurczowe było mniejsze niż 85 mm Hg, a grupą, w której DBP przekraczało 100 mm Hg. Nie stwierdzono jednak bezpośredniej korelacji między wartościami SBP lub DBP a P_{BRB} .

Kayazawa i wsp. [8] badali chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze, u których w dniu oka stwierdzono jedynie zmiany naczyniowe bez wybroczyn lub wysięków. U chorych z obecnością samego stwardnienia naczyń lub stwardnienia naczyń w połączeniu z uogólnionym zwężeniem tętniczek autorzy ci stwierdzili P_{BRB} taką jak u pacjentów z prawidłowym BP. U chorych z uogólnionym zwężeniem tętniczek z miejscowymi wahaniem kalibru naczyń P_{BRB} była znamienne większa w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie u chorych z SBP przekraczającym 160 mm Hg. Auto-

rzy ci stwierdzili, że przepuszczalność BRB może być zwiększona, nawet gdy w trakcie angiografii fluoresceinowej nie obserwuje się wybroczyn siatkówkowych ani przeciekania fluoresceiny, co jest również zgodne z obserwacjami autorów pracy.

Według Tso [25] w fazie skurczu oraz w fazie stwardnienia naczyń wyniki pomiarów fluorofotometrycznych mieszczą się w przedziale odpowiadającym normie, natomiast nieprawidłowe wyniki stwierdza się tylko u chorych, u których retinopatia cechuje się obecnością wysięków.

Cunha-Vaz wykazał charakterystyczne zmiany na krzywej badania fluorofotometrycznego u chorych z miażdżycą i nadciśnieniem tętniczym [5]. Konfiguracja wykresów uzyskanych w badaniach autorów odpowiada opisywanym przez tego autora i wskazuje na jednoczesne uszkodzenie bariery krew-siatkówka i bariery krew-płyn śródoczny, co po upływie godziny od podania fluoresceiny daje krzywą wykazującą symetryczny wzrost jej stężenia w ciele szklistym. Podobnie jak Cunha-Vaz, autorzy stwierdzili wyższe stężenie fluoresceiny w tylnej części ciała szklistego w porównaniu z częścią środkową, wyższe stężenie fluoresceiny w przedniej części ciała szklistego niż w części środkowej, jak również wyższe stężenie fluoresceiny w przedniej części ciała szklistego w porównaniu z jego częścią tylną.

Podobnie jak w badaniach ECNOF, także i w badaniach własnych autorzy nie stwierdzili znamiennej korelacji między wiekiem badanych a P_{BRB} ani między wartościami ciśnienia wewnątrzgałkowego a P_{BRB} [20].

Oprócz wpływu nadciśnienia tętniczego oceniano także wpływ palenia tytoniu na czynność BRB. Analizując narażenie na działanie dymu tytoniowego, autorzy uwzględniali informacje uzyskane w wywiadzie, stężenie kotyniny w moczu oraz CCR.

Wykorzystując wyniki dotychczasowych badań, za wartość stężenia kotyniny w moczu charakterystyczną dla osób czynnie palących uznano stężenie wyższe niż 500 ng/ml, dla biernie narażonych — 100–500 ng/ml, natomiast dla niepalących stężenie niższe od 100 ng/ml. Uzyskane przez autorów wyniki stężenia kotyniny w moczu osób niepalących nie odbiegają od danych innych badaczy [14, 15, 26].

Wśród 36 badanych (65,5%), którzy w wywiadzie określili się jako osoby niepalące lub takie, które zaprzestały palenia, u 20 osób (36,3%) oznaczenie CCR potwierdziło dane pochodzące z wywiadu, natomiast u 16 osób (29,2%) stwierdzono CCR > 50 ng/mg, co wskazywało na czynne palenie. Spośród tych 16 osób tylko 5 twierdziło w wywiadzie, że przebywa w towarzystwie czynnie palących ponad godzinę dziennie. Uzyskane wyniki wskazują na zatajanie przez badanych czynnego palenia. Oznaczenie stężenia

kotyniny w moczu badanych i obliczanie CCR umożliwiają weryfikację prawdziwości danych na temat narażenia na działanie dymu tytoniowego, pochodzących z wywiadu.

Żadna ze znanych autorom prac nie ocenia wpływu palenia tytoniu na czynność BRB. Istnieją natomiast badania dotyczące wpływu palenia na śródbłonek naczyń, który jest anatomiczną podstawą wewnętrznej części BRB [1]. Nieliczne prace omawiają wpływ palenia na czynność siatkówki. Moss i wsp. [27] nie stwierdzili znamiennej zależności pomiędzy częstością retinopatii cukrzycowej, jej postępowaniem oraz przejściem do stadium retinopatii proliferacyjnej w grupie osób palących, niepalących i byłych palaczy. Steigerwalt i wsp. [28] udowodnili zmniejszenie przepływu w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicach rzęskowych krótkich, jak również zwiększenie oporu naczyniowego. Stwierdzili jednak, że komórki tworzące BRB są prawdopodobnie wystarczająco odporne, by zmiany wywołane paleniem tytoniu, prowadzące do pogorszenia mikrokrążenia siatkówkowego, nie spowodowały ich uszkodzenia i zwiększenia przepuszczalności BRB.

Ciągłość BRB wiąże się z czynnością komórek śródbłonka, dlatego można się spodziewać, że palenie tytoniu i nasilony stres oksydacyjny wpływają również na czynność BRB. W naszych badaniach nie udało się jednak wykazać znamiennej różnicy wartości P_{BRB} między grupą czynnych palaczy a grupą osób nienarażonych na działanie dymu tytoniowego. Mimo braku dowodów na bezpośredni uszkadzający wpływ dymu tytoniowego na BRB, analiza wyników pozwoliła stwierdzić wzrost P_{BRB} . Największe wartości P_{BRB} autorzy stwierdzili w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których wartość CCR przekraczała 50 ng/mg. Stwierdzono również znamiennej różnicę między P_{BRB} w grupie zdrowych ochotników nienarażonych na działanie dymu tyto-

Tabela VIII. Wskaźnik P_{BRB} w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem potwierdzonego narażenia na działanie dymu tytoniowego

Table VIII. P_{BRB} in patients with arterial hypertension and in control group — comparison of CCR concentration

	CCR > 50 ng/mg	CCR < 50 ng/mg
Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	2,32 nm/s* n = 22	2,16 nm/s n = 13
Osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym	1,62 nm/s n = 12	1,68 nm/s n = 7

CCR, *cotinine creatinine ratio*, stosunek stężenia kotyniny w moczu do stężenia kreatyniny w surowicy krwi
* $p < 0,05$ (test U) w stosunku do grupy kontrolnej nienarażonej na działanie dymu tytoniowego (CCR < 50 ng/mg)

niowego a P_{BRB} u chorych narażonych dodatkowo na działanie dymu tytoniowego.

Wyniki własnych badań dotyczących wpływu palenia na przepuszczalność BRB nie są jednoznaczne. Przyczyną może być wpływ nadciśnienia tętniczego oraz mała liczebność badanych grup. Dlatego celowe wydaje się przeprowadzenie dalszych badań nad wpływem palenia tytoniu na BRB u osób zdrowych.

Wnioski

1. U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia znamienne zwiększenie wartości P_{BRB} , co wskazuje na uszkadzający wpływ nadciśnienia tętniczego na barierę krew-siatkówka.

2. Obserwowana tendencja wzrostowa wartości P_{BRB} w grupach osób zdrowych, zdrowych palących, chorych z nadciśnieniem tętniczym niepalących i chorych palących może w pośredni sposób wskazywać na uszkadzające działanie dymu tytoniowego u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Streszczenie

Wstęp Celem badania była fluorofotometryczna ocena ciągłości bariery krew-siatkówka (BRB) u palących i niepalących chorych z nadciśnieniem tętniczym bez objawów uszkodzenia BRB, tj. wybroczyn siatkówkowych, wysięków twardych ani wysięków miękkich, widocznych podczas wziernikowania i angiografii fluoresceinowej.

Materiał i metody Badaniem objęto 36 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz 19 zdrowych ochotników z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Wśród badanych 55 osób było 22 mężczyzn. U wszystkich przeprowadzono badanie okulistyczne, angiografię fluoresceinową, fluorofotometrię, badania laboratoryjne (oznaczono stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, kreatyniny, glikemię na czczo, wykonano dostny test tolerancji glukozy). Aby obiektywnie określić narażenie badanych na działanie dymu tytoniowego, oznaczano stężenie kotyniny w moczu metodą HPLC i obliczano stosunek stężenia kotyniny w moczu do stężenia kreatyniny w surowicy (CCR).

Wyniki Przepuszczalność BRB (P_{BRB}) w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym była znamienne większa niż w grupie kontrolnej ($2,24 \pm 0,68$ nm/s vs. $1,64 \pm 0,64$ nm/s; $p = 0,003$). W grupie osób nienarażonych na działanie dymu tytoniowego śred-

nie stężenie kotyniny w moczu wynosiło $56,59 \pm 48,61$ ng/ml, natomiast wśród palących wynosiło ono $930,1 \pm 289,22$ ng/ml ($p < 0,001$). Przepuszczalność BRB nie różniła się znamienne między grupą palących a grupą nienarażonych na działanie dymu tytoniowego ($1,99 \pm 0,76$ nm/s vs. $1,98 \pm 0,66$ nm/s; $p = 0,98$). Jednak największą P_{BRB} ($2,32$ nm/s) stwierdzono u chorych z nadciśnieniem tętniczym i CCR > 50 ng/mg. Różniła się ona znamienne od P_{BRB} u osób nienarażonych na działanie dymu tytoniowego z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego ($1,68$ nm/s, $p < 0,05$).

Wnioski U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się w porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia znamienne zwiększenie wartości P_{BRB} , co wskazuje na uszkadzający wpływ nadciśnienia tętniczego na barierę krew-siatkówka. Obserwowana tendencja wzrostowa wartości P_{BRB} w grupach osób zdrowych, zdrowych palących, chorych z nadciśnieniem tętniczym niepalących i chorych palących może w pośredni sposób wskazywać na uszkadzające działanie dymu tytoniowego u osób z nadciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: retinopatia nadciśnieniowa, bariera krew-siatkówka, fluorofotometria ciała szklistego, śródbłonek naczyń, HPLC, palenie tytoniu, nikotyna, kotynina, CCR

Naciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 3, strony 147–155.

Piśmiennictwo

1. Cunha-Vaz J.G. The blood-ocular barriers. *Surv. Ophthalmol.* 1979; 23: 279–296.
2. Cunha-Vaz J.G., Abreu J.R., Campos A.J. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br. J. Ophthalmol.* 1975; 59: 649–656.
3. Larsen M. Posterior segment fluorometry. W: van Best J.A., Mota M.C., Larsen M. *Manual of ocular fluorometry.* Coimbra 1993.
4. Szaflik J. Badanie dna oka u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W: Januszewicz J., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.) *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2000.*
5. Cunha-Vaz J.G. Vitreous fluorophotometry recordings in posterior segment disease. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1985; 222: 241–247.
6. Dutton J.J., Krupin T., Waltman S.R., Kolomas B.A., Becker B. Fluorophotometry and the blood-ocular barrier in experimental systemic hypertension. *Arch. Ophthalmol.* 1980; 98: 731–733.
7. Jampol L.M., White S., Cunha-Vaz J.G. Vitreous fluorophotometry in patients with hypertension. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101: 888–890.
8. Kayazawa F., Miyake K. Ocular fluorophotometry in patients with essential hypertension. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 1169–1170.
9. Krogsaa B., Lund-Andersen H., Parving H.H., Bjaeldager P. The blood-retinal barrier permeability in essential hypertension. *Acta Ophthalmol.* 1983; 61: 541–544.

10. Conklin B.S., Surowiec S.M., Ren Z., Li J.S., Zhong D.S., Lumsden A.B., Chen C. Effects of nicotine and cotinine on porcine arterial endothelial cell function. *J. Surg. Res.* 2001; 95: 23–31.
11. Lin S.J., Hong C.Y., Chang M.S., Chiang B.N., Chien S. Long-term nicotine exposure increases aortic endothelial cell death and enhances transendothelial macromolecular transport in rats. *Arterioscler. Thromb.* 1992; 12: 1305–1312.
12. Zimmerman M., McGeachie J. The effect of nicotine on aortic endothelium. A quantitative ultrastructural study. *Atherosclerosis* 1987; 63: 33–41.
13. Zimmerman M., McGeachie J. The effect of nicotine on aortic endothelial cell turnover. An autoradiographic study. *Atherosclerosis* 1985; 58: 39–47.
14. Holl R.W., Grabert M., Heinze E., Debatin K.M. Objective assessment of smoking habits by urinary cotinine measurement in adolescents and young adults with type 1 diabetes. Reliability of reported cigarette consumption and relationship to urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1998; 21: 787–791.
15. Haufroid V., Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1998; 71: 162–168.
16. Zuccaro P. Determination of nicotine and two major metabolites in serum by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 1993; 612: 209–213.
17. World Health Organization — International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypert.* 1999; 17: 151–183.
18. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, Supl. B, B1–B34.
19. Matsushita M., Shionoya S., Matsumoto T. Urinary cotinine measurement in patients with Buerger's disease-effects of active and passive smoking on the disease process. *J. Vasc. Sur.* 1991; 14: 53–58.
20. Van Schaik H., Heintz B., Larsen M., Leite E., Rosas V., Schalnus R., Van Best J. Permeability of the blood-retinal barrier in healthy humans. European Concerted Action on Ocular Fluorometry. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1997; 235: 639–646.
21. Yoshida A., Ishiko S., Kojima M., Ogasawara H. Permeability of the blood-ocular barrier in adolescent and adult diabetic patients. *Br. J. Ophthalmol.* 1993; 77: 158–161.
22. Lobo C.L., Bernardes R.C., Cunha-Vaz J.G. Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 1364–1369.
23. Faria de Abreu J.R., Silva R., Cunha-Vaz J.G. The blood-retinal barrier in diabetes during puberty. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112: 1334–1338.
24. Cunha-Vaz J.G., Leite E., Castro Sousa J.P., Faria De Abreu J.R. Blood-retinal barrier permeability and its relation to progression of diabetic retinopathy. A four year follow-up study. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1993; 231: 141–145.
25. Tso M.O., Jampol L.M. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1132–1145.
26. Lee P.N. „Marriage to a smoker” may not be a valid marker of exposure in studies relating environmental tobacco smoke to risk of lung cancer in Japanese non-smoking women. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1995; 67: 287–294.
27. Moss S.E., Klein R., Klein B.E.K. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1438–1442.
28. Steigerwalt R.D., Laurora G., Incandela L., Cesarone M.R., Belcaro G.V., de Sanctis M.T. Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina* 2000; 20: 394–397.

