

Nadciśnienie tętnicze a funkcja receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ

Hypertension and a Function of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ

Summary

Hypertension is one of the civilization's disease. The co-existence of systemic metabolic disorders, especially insulin resistance, cause progression of hypertension and the risk of cardiovascular diseases in the course of atherosclerosis. This review will discuss the role of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in hypertension. Thiazolidinediones, which are activators PPAR γ , could be a turning-point in the treatment of polymetabolic syndrome, because of reducing of insulin resistance and hypertension at the same time.

key words: hypertension, insulin resistance, PPAR γ
Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 4, pages 281–285.

dzy innymi przez aktywację układu współczulnego, wpływ na gospodarkę sodową w nerkach, a także efekt mitogenny insuliny na komórki mięśnia sercowego lub naczyń [1]. Obecnie w terapii cukrzycy coraz powszechniej obok typowych preparatów hipoglikemizujących stosuje się nową grupę preparatów — tiazolidinediony — będące stymulatorami receptorów aktywowanych przez peroksysomy. W niniejszej pracy przedstawiono związek receptorów aktywowanych przez peroksysomy, w tym jego agonistów — nowej grupy leków tiazolidinedionów, z wartościami ciśnienia tętniczego.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze aktualnie postrzega się jako współczesną chorobę cywilizacyjną. Zazwyczaj współistnieje z różnymi zaburzeniami metabolicznymi, co w sposób zasadniczy zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy. Kluczowym zespołem istotnie związanym z ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego jest insulinoporność z towarzyszącą hiperinsulinemią. Dotyczy to nie tylko chorych na cukrzycę, ale również osób otyłych, pacjentów z hiperlipidemią lub hiperurykemią. Zaburzenia aktywności insuliny mogą bezpośrednio zwiększać wartość ciśnienia tętniczego, mię-

Charakterystyka peroksysomów γ

Receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksysomów (PPAR γ) wraz z PPAR α i PPAR δ należy do rodziny receptorów jądrowych. Opisano trzy izoformy PPAR γ : PPAR γ 1 występuje w wielu tkankach, między innymi w tkance tłuszczowej, mięśniowej, sercu, wątrobie; produkcja PPAR γ 2 ogranicza się głównie do tkanki tłuszczowej; a PPAR γ 3 jest obecny w tkance tłuszczowej oraz w jelicie grubym [2]. Aktywatorami PPAR γ są substancje endogenne i egzogenne: metabolity prostaglandyn, na przykład 15-deoxy- Δ 12, 14-prostaglandyna J2 (PGJ2), wielonienasycone kwasy tłuszczowe, niesteroidowe leki przeciwwzapalne oraz nowa grupa leków — tiazolidinediony (pioglitazon, rosiglitazon). Receptor PPAR γ po przyłączeniu ligandu tworzy heterodimer z receptorem kwasu retinowego, który przyłącza się do sekwencji wzmacniającej genów regulatorowych (PPRE, *peroxisome proliferator — response element*), a przez to reguluje transkrypcję [3].

Adres do korespondencji: lek. med. Małgorzata Gacka
Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Poniałowskiego 2, 50–326 Wrocław

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

Fizjologiczna rola receptora PPAR γ polega przede wszystkim na regulacji transkrypcji białek biorących udział w różnicowaniu adipocytów i w metabolizmie lipidów [4]. Innym istotnym działaniem PPAR γ jest wpływ na gospodarkę węglowodanową. Aktywatory poprawiają wychwyt glukozy i jej zużycie w mięśniach szkieletowych [5, 6], pobudzają glikolizę i hamują glukoneogenezę w hepatocytach. Hamują również wątrobową produkcję glukozy oraz usprawniają wydzielanie insuliny w komórkach trzustki [4].

Zważywszy na powyższe spektrum działania aktywatorów PPAR γ , staje się oczywiste, że tiazolidinediony mogą być lekami zmniejszającymi insulinooporność. Po ich podaniu obserwuje się niższe wartości glikemii na czczo i po posiłku, niższe stężenia fruktozaminy i hemoglobiny glikozylowanej, redukcję stężenia insuliny i peptydu C w surowicy, wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów [4].

Stwierdzono, że agoniści PPAR γ , na przykład tiazolidinediony, mogą obniżać średnie ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę o 3–9 mm Hg [7]. Częściowo wynika to zapewne z wpływu tej grupy leków na insulinooporność. Jednak wydaje się, że PPAR γ mogą także bezpośrednio wpływać na ciśnienie tętnicze. Świadczą o tym obserwacje kliniczne prowadzone podczas badań nad polimorfizmem genu *ppary*.

Polimorfizm

Aktualnie znanych jest kilka miejsc polimorficznych genu *ppary*. Osobnicze różnice genu *ppary* mogą mieć związek z fenotypowo różną insulino-wrażliwością oraz związanymi z nią: otyłością, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym i zaawansowaniem miażdżycy [8]. Badania nad różnymi wariantami genu *ppary* dostarczają dowodów o znaczącej roli PPAR γ w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Jednymi z nich są mutacje punktowe dotyczące fragmentu wiążącego ligand, co zaburza przestrzenną strukturę α -helisy PPAR γ , a przez to transkrypcję zależną od ligandów. Należą do nich substytucja cytozyny na tyminę, prowadząca do zapisania w kodonie 467 leucyny zamiast proliny (Pro467Leu) oraz podstawienie guaniny na adeninę w kodonie 290, zmieniająca walinę na metioninę (Val290Met). Ze względu na dominujący charakter zmutowanych allelów konsekwencje powyższych zmian mogą się ujawniać także u osób heterozygotycznych. U tych osób obserwuje się, obok ciężkiej insulinooporności czy cukrzycy, nadciśnienie tętnicze, często ujawniające się w młodym wieku i odporne na skojarzoną terapię hipotensyjną. Dodatkowo u kobiet w ciąży może wystąpić stan przedzucawkowy [9].

Najczęściej spotykanym polimorfizmem jest Pro12Ala, występujący z różną częstością u poszczególnych narodowości. Jest on wywołany mutacją punktową zmieniającą w kodonie 12 egzonu B izoformy *ppary2* cytozynę na guaninę, a tym samym zakodowanie alaniny zamiast proliny. Skutkiem tego jest niższa aktywność biologiczna wariantu zmutowanego Pro12Ala w porównaniu z dzikim wariantem receptora [3], która ujawnia się zazwyczaj jedynie u osób homozygotycznych ze względu na prawdopodobny recesywny charakter allelu Ala. Douglas i wsp. [10] wykazali związek allelu Ala z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego. U chorych na cukrzycę ze znaczną otyłością i z allelem Pro12Ala obserwuje się wzrost rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Natomiast u osób bez cukrzycy wariant Pro12Ala jest związany z podwyższonymi stężeniami insuliny oraz nadciśnieniem obejmującym zarówno jego składową skurczową, jak i rozkurczową [10]. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają powyższy związek polimorfizmu Pro12Ala z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Przykładowo, w badaniach Swarbrick i wsp. [11] nie ustalono zależności między allelem Ala u osób otyłych a nadciśnieniem tętniczym, a tylko z zaburzeniami lipidowymi.

Ciśnienie tętnicze

Zaburzenia funkcjonalne receptorów PPAR γ mogą wpływać na wartości ciśnienia tętniczego poprzez różne szlaki metaboliczne.

Diep i wsp. [12] zwracają uwagę na fakt, że efekt hipotensyjny jest możliwy do uzyskania przez zahamowanie aktywności silnych substancji naczyniokurczących. Po podaniu rosiglitazonu czy pioglitazonu u szczurów obserwowano mniejszą aktywność podawanej parentalnie angiotensyny II. Oprócz końcowego efektu, jakim było obniżenie ciśnienia tętniczego (w grupie otrzymującej rosiglitazon obserwowano spadek ciśnienia skurczowego z 176 ± 5 mm Hg do 123 ± 2 mm Hg, a w grupie z pioglitazonem do 134 ± 2 mm Hg) notowano normalizację relaksacji ściany naczyń w odpowiedzi na acetylocholinę, wskaźnika błona środkowa/światło naczyń czy ciśnieniowej miografii. Na poziomie komórki obserwowano spadek indukowanej przez angiotensynę II syntezy DNA, ekspresji białek cyklu komórkowego, jak cyklina D1 i cdk4, receptora angiotensyny II, obniżenie aktywności VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) oraz PECAM (*platelet and endothelial cell adhesion molecule*), jądrowego czynnika $\kappa\beta$ [12]. Dodatkowo w obecności rosiglitazonu stwierdzono mniejszy wzrost sekrecji angiotensyny II i ekspresji angiotensynogenu w badaniach *in vitro* [13].

Stymulacja PPAR γ prowadzi do mniejszej ekspresji receptora typu 1 dla angiotensyny (AT1R) w komórkach mięśni gładkich szczurów — zarówno na poziomie mRNA, jak i białka, bez wpływu na stabilność mRNA. Agoniści PPAR γ hamują również aktywność promotora genu AT1R [14]. Poza tym pobudzenie PPAR γ redukuje indukowane przez angiotensynę II procesy mitogenezy czy procesy zależne od wapnia w komórkach mięśni gładkich [14–15].

U szczurów ze spontanicznym ciśnieniem tętniczym obserwuje się podwyższone stężenie reniny, co ma związek z mutacją w obrębie fragmentu regulatorowego. Może to powodować wadliwą odpowiedź na czynnik transkrypcyjny, jakim jest PPAR γ [16].

Kolejnym czynnikiem naczynioskurczowym jest endotelina-1 (ET-1), której aktywność maleje po kuracji tiazolidinedionami [17–18]. U szczurów z nadprodukcją endoteliny-1 (*deoxycorticosterone acetate* [DOCA] — *salt rats*) podanie rosiglitazonu częściowo chroniło przed progresją nadciśnienia tętniczego [19]. Ponadto aktywatory PPAR γ hamują wydzielanie ET-1 indukowane trombiną, z niewielkim wpływem na podstawowe wydzielanie [20].

Spadek ciśnienia tętniczego może także zależeć od blokowania przez tiazolidinediony kanałów Ca²⁺, co hamuje mobilizację wapnia ze składów wewnątrzkomórkowych oraz zewnątrzkomórkową podaż wapnia poprzez kanały L. Tiazolidinediony

mogą także regulować ciśnienie tętnicze, wpływając na katecholaminy [18].

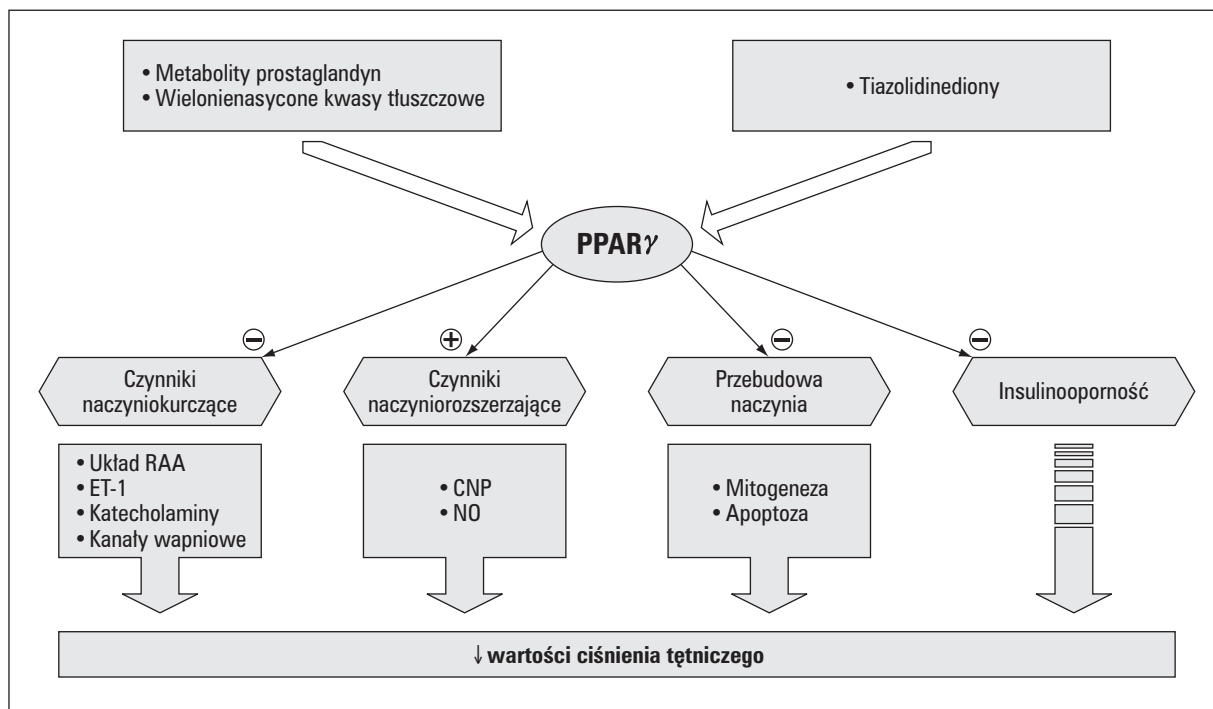
Tiazolidinediony (troglitazon i pioglitazon) mogą też wpływać na substancje rozszerzające naczynia — powodują wzrost peptydu natriuretycznego typu C (CNP) [18–19].

Podawanie rosiglitazonu zwiększa także dylatację naczyń zależną od tlenu azotu [20] oraz w odpowiedzi na acetylocholinę, co nie ma związku z kontrolą glikemii czy insulinowrażliwością [21].

W utrwalaniu nadciśnienia tętniczego znaczącą rolę odgrywa przebudowa ściany naczynia. Tiazolidinediony hamują ten proces [19], między innymi poprzez szlak kinaz MAP (*mitogen-activated protein*) [18]. Wiąże się to z antymitotycznymi właściwościami agonistów PPAR γ zarówno w stosunku do komórek śródbłonka, jak i komórki mięśni gładkich. Troglitazon hamował ich proliferację w hodowli niezależnie od współistniejącego stężenia glukozy [22].

Receptor PPAR γ po indukcji niespecyficznym agonistą 15d-PGJ2 może z udziałem kaspazy indukować apoptozę komórek śródbłonka [23].

Homocysteina może zwiększać naczyniową przebudowę przez inaktywację PPAR γ w komórkach śródbłonka oraz w komórkach mięśni gładkich. Dodatkowo polimorfizm Pro12Ala moduluje aktywność lipazy lipoproteinowej, co może wpływać na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [24].



Rycina 1. Kontrola ciśnienia tętniczego przez PPAR γ

Figure 1. The control of blood pressure by PPAR γ

Efektem przeciwmiażdżycowego działania PPAR γ może być także obserwowane podczas terapii troglitazonem hamowanie proliferacji, migracji komórek gładkich i ostatecznie hamowanie pogrubienia kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych [25]. Aktywacja receptorów PPAR γ może również hamować restenozę [3].

Podsumowanie

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksymów są interesującymi czynnikami biologicznymi z uwagi na ich plejotropowy efekt działania. Ze względu na wiele punktów uchwytu (ryc. 1) ich aktywatory, w tym tiazolidinediony, mogą hamować rozwój nadciśnienia tętniczego poprzez różne mechanizmy. Mogą wpływać na substancje naczynioskurczowe i naczyniorozszerzające wydzielane przez śródbłonek, peptydy natriuretyczne, na aktywność kanałów wapniowych czy na remodeling ściany naczyń. Dodatkowo do obniżenia ciśnienia tętniczego przyczynia się ich efekt zmniejszający insulinooporność, która sama w sobie jest związana z ryzykiem podwyższenia wartości ciśnienia. Z tego względu tę grupę leków można szczególnie polecać osobom z ustaloną insulinoopornością i ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym. Jest to tym istotniejsze, że u chorych na cukrzycę ze współistniejącym podwyższonym ciśnieniem tętniczym ryzyko powikłań w postaci makroangiopatii i mikroangiopatii znacząco wzrasta.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z chorób cywilizacyjnych. Współistniejące często z nim zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza insulinooporność, z jednej strony przyczyniają się do progresji przebiegu nadciśnienia tętniczego. Z drugiej strony, zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych. W artykule przedstawiono związek receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksymów γ (PPAR γ) z nadciśnieniem tętniczym. Ich agoniści — tiazolidinediony — mogą stać się lekami o przełomowym znaczeniu w leczeniu zespołów metabolicznych, ze względu na unikalny mechanizm jednoczesnego obniżania insulinooporności i ciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, PPAR γ

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 4, strony 281–285.

Piśmiennictwo

1. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 49–50.
2. Berg J. Pluripotent PPAR γ polymorphism. EJE 1999; 140: 293–295.
3. Berger J., Leibowitz M., Doebber T. i wsp. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) and PPAR ligands produce distinct biological effects. The JBC 1999; 274: 6718–6725.
4. Zonenberg A., Szelachowska M., Modzelewska A., Kinalska I. Tiazolidinediony — kliniczne zastosowanie. Terapia 2002; 5: 9–12.
5. Tanaka T., Itoh H., Doi K. i wsp. Down regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones. Diabetologia 1999; 42: 702–710.
6. Park K., Ciaraldi T., Lindgren K. i wsp. Troglitazone effects on gene expression in human skeletal muscle of type diabetes involve up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 2830–2835.
7. Ovalle F., Ovalle-Berumen J.F. Thiazolidinediones: A review of their benefits and risks. South Med. J. 2002; 95: 1187–1194.
8. Vigouroux C., Fajas L., Khallouf E. i wsp. Human peroxisome proliferator-activated receptor- γ . Genetic mapping, identification of a variant in the coding sequence and exclusion as the gene responsible for lipotrophic diabetes. Diabetes 1998; 47: 490–492.
9. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E.F. i wsp. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature 1999; 402: 880–883.
10. Douglas J., Erdos M., Watanabe R. i wsp. The peroxisome proliferator-activated receptor-2 Pro12Ala variant association with type 2 diabetes and trait differences. Diabetes 2001; 50: 886–890.
11. Swarbrick M., Chapman C., McQuillan B., Hung J., Thompson P., Beilby J.P. Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. Eur. J. Endocrinol. 2001; 144: 277–282.
12. Diep Q.N., El Mabrouk M., Cohn J.S. i wsp. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . Circulation 2002; 105: 2296–2302.
13. Harte A., McTernan G., Smith S.A. i wsp. Suppression by rosiglitazone of the insulin-mediated rise in angiotensinogen expression and angiotensin II secretion in human subcutaneous isolated adipocytes. Diabetologia 2002; 45 (supl. 2): streszczenie 8.
14. Sugawara A., Takeuchi K., Urano A. i wsp. Transcriptional suppression of type 1 angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular smooth muscle cells. Endocrinology 2001; 142: 3125–3134.
15. Takeda K., Ichiki T., Tokunou T. i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. Circulation 2000; 102: 1834–1839.
16. Yu H., Nicolantonio D.R. Altered nuclear protein binding to the first intron of the renin gene of the spontaneously hypertensive rat. Clin. Exp. Hypertens. 1998; 20: 817–832.
17. Fukunaga Y., Itoh H., Doi K. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists, regulate endo-

thelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Atherosclerosis* 2001; 158: 113–119.

18. Komers R., Vrana A. Thiazolidinediones — tools for the research of metabolic syndrome X. *Physiol. Res.* 1998; 47: 215–225.

19. Iglarz M., Touyz R.M., Amiri F. i wsp. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ activators on vascular remodeling in endothelin-dependent hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 45–51.

20. Delerive P., Martin-Nizard F., Chinetti G. i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ. Res.* 1999; 85: 394–402.

21. Vinik A.I., Stansberry K.B., McNitt P.M. Rosglitazone treatment increases nitric oxide production in human peripheral skin: a controlled clinical trial. *Diabetologia* 2002; 45 (supl. 2): streszczenie 1237.

22. Baldeweg E.T., Gastaldell A., Capaldo B. i wsp. Direct vascular and metabolic effects of rosiglitazone. *Diabetologia* 2002; 45 (supl. 2): streszczenie 844.

23. de Dios S.T., Hannan K.M., Dilley R.J., Hill M.A., Little P.J. Troglitazone, but not rosiglitazone, inhibits Na/H exchange activity and proliferation of macrovascular endothelial cells. *J. Diabetes Complications* 2001; 15: 120–127.

24. Bishop-Bailey D., Hla T. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-12,14-prostaglandin J₂. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 17042–17048.

25. Schneider J., Kreuzer J., Hamann A. i wsp. The proline 12 alanine substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-2 gene is associated with lower lipoprotein lipase activity in vivo. *Diabetes* 2002; 51: 867–870.

26. Chinetti G., Griglio S., Antonucci M. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 25573–25580.

