

Beata Telejko¹, Marian Tomasiak², Halina Stelmach², Hanna Bachórzewska-Gajewska³,
Konrad Nowak³, Waław Kochman³, Ida Kinalska¹

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

²Zakład Chemii Fizycznej Akademii Medycznej w Białymstoku

³Zakład Kardiologii Inwazyjnej Akademii Medycznej w Białymstoku

Aktywność płytkowych antyporterów Na⁺/H⁺ u pacjentów z koronarograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami metabolizmu węglowodanów

Platelet Na⁺/H⁺ exchanger activity in patients with coronary heart disease confirmed by selective arteriography and the disturbances of carbohydrate metabolism

STRESZCZENIE

WSTĘP. Wzmoczoną aktywność antyporterów Na⁺/H⁺ (NHE, *sodium/proton exchanger*) opisywano u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewyrównaną cukrzycą typu 1 i typu 2 oraz nefropatią cukrzycową. Podjęto również próby kliniczne zastosowania inhibitorów NHE1 u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Celem pracy autorów była ocena aktywności płytkowych antyporterów Na⁺/H⁺ oraz wybranych czynników ryzyka miażdżycy u pacjentów poddanych badaniu koronarograficznemu, w zależności od współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej i zaawansowania choroby niedokrwiennej serca.

MATERIAŁ I METODY. Pomiaru aktywności antyportera Na⁺/H⁺ w osoczu bogatopłytkowym dokonano metodą optyczną u 55 chorych w wieku 57,3 ± 6,6 roku, z dodatnim wynikiem testu wysiłkowego [7 osób

z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) i 14 chorych na cukrzycę typu 2] oraz u 32 zdrowych osób w wieku 48,4 ± 9,0 lat.

WYNIKI. U pacjentów, u których występowały zmiany w naczyniach wieńcowych, aktywność antyportera Na⁺/H⁺ była istotnie wyższa niż u osób w grupie kontrolnej (4,36 ± 0,90 × 10⁻³ × s⁻¹ vs. 3,18 ± 0,55 × 10⁻³ × s⁻¹, p = 0,000001). Nie zaobserwowano natomiast znamiennych różnic w aktywności antyportera Na⁺/H⁺ w zależności od liczby zwężonych tętnic wieńcowych. Nie stwierdzono także różnic w aktywności płytkowego antyportera Na⁺/H⁺ u chorych z nadciśnieniem tętniczym (4,48 ± 0,92 × 10⁻³ × s⁻¹ vs. 4,34 ± 0,88 × 10⁻³ × s⁻¹) oraz z IGT i cukrzycą typu 2, chociaż w każdej z tych podgrup aktywność antyporterów była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej. Wykazano natomiast istotną zależność między aktywnością antyportera a wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) pacjentów (r = 0,30, p = 0,047).

WNIOSKI. Badania autorów sugerują wzmoczoną aktywność płytkowych antyporterów Na⁺/H⁺ u osób z chorobą niedokrwienną serca, jednak zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: płytkowe antyportery Na⁺/H⁺, choroba wieńcowa, cukrzyca typu 2

Adres do korespondencji: Beata Telejko
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok
tel./faks: (0 85) 744 76 11
e-mail: telejkob@poczta.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 3, 185-191

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 25.03.03 Przyjęto do druku: 09.06.03

ABSTRACT

INTRODUCTION. Enhanced activity of Na^+/H^+ exchangers (NHE, sodium/proton exchanger) has been previously described in patients with arterial hypertension, poorly controlled type 1 and type 2 diabetes and nephropathy. There were also clinical trials with NHE1 inhibitors in patients with acute coronary syndromes. The aim of our study was the estimation of platelet Na^+/H^+ exchanger activity and selected risk factors in patients referred for coronary angiography, dependent on the disturbances of carbohydrate metabolism and atherosclerotic lesions.

MATERIAL AND METHODS. Platelet Na^+/H^+ exchanger activity was measured in platelet rich plasma, using an optical swelling assay, in 55 consecutive patients (7 with impaired glucose tolerance [IGT] and 14 with type 2 diabetes) with positive exercise test (mean age 57.3 ± 6.6 years) and in 32 healthy subjects (mean age 48.4 ± 9.0 years).

RESULTS. Na^+/H^+ exchanger activity was markedly increased in patients with coronary heart disease in comparison to the controls ($4.36 \pm 0.90 \times 10^{-3} \times \text{s}^{-1}$ vs $3.18 \pm 0.55 \times 10^{-3} \times \text{s}^{-1}$, $p = 0.000001$). However, there was no significant differences between subjects with 1-, 2- and 3-vessel disease, nor with and without arterial hypertension ($4.48 \pm 0.92 \times 10^{-3} \times \text{s}^{-1}$ vs $4.34 \pm 0.88 \times 10^{-3} \times \text{s}^{-1}$), as well as between patients with normal glucose tolerance, IGT and type 2 diabetes, however the mean values in each group were significantly higher than in the controls. Na^+/H^+ exchanger activity correlated with BMI ($r = 0.30$, $p = 0.047$).

CONCLUSIONS. Our study suggests enhanced activity of platelet Na^+/H^+ exchanger in patients with coronary heart disease, but the problem needs further investigations.

Key words: platelet Na^+/H^+ exchanger, coronary heart disease, type 2 diabetes

Wstęp

Rodzinę antyporterów Na^+/H^+ (NHE, sodium/proton exchanger) tworzy 6 glikofosfoprotein o masie cząsteczkowej 74–93 kDa i zbliżonej sekwencji aminokwasowej [1]. Ich rola fizjologiczna polega na regulacji pH wewnątrzkomórkowego (pH_i) i objętości komórki, a także procesów wzrostu i różnicowania [1]. W płytkach krwi połączenie trombiny z receptorem w cząsteczce NHE wywołuje aktywację białka G, napływ jonów Ca^{2+} , aktywację fosfolipazy A_2 oraz wzmożoną produkcję tromboksanu A_2 [2].

Izoforma NHE_1 , obecna w mięśniu sercowym, jest głównym mechanizmem regulującym pH wewnątrzkomórkowe w warunkach fizjologicznych, a szczególnie w czasie niedokrwienia i w początkowym okresie reperfuzji [3]. Badania eksperymentalne wykazały, że podanie inhibitorów NHE we wczesnej fazie niedokrwienia hamuje napływ Ca^{2+} do komórki i zmniejsza obszar martwicy, „ogłuszenia” mięśnia sercowego oraz ryzyko komorowych zaburzeń rytmu podczas reperfuzji [4–6]. Podjęto również próby kliniczne z zastosowaniem inhibitorów NHE_1 (Cariporid, *Aventis Pharma*) u chorych z ostrymi incydentami wieńcowymi [7]. W badaniu GUARDIAN (*GUARD During Ischemia Against Necrosis*) korzyści z leczenia inhibitorem NHE_1 odniosła grupa osób z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca bez załamka Q, poddana pilnemu pomostowaniu aortalno-wieńcowemu, otrzymująca duże dawki Cariporidu (redukcja ryzyka z 16,7% do 12,8%) [7]. Dawka 120 mg Cariporidu na dobę zmniejszyła również istotnie częstość zawału serca z załamkiem Q z 2,6% do 1,8% w porównaniu z placebo [7]. Mimo klinicznego zastosowania inhibitorów hamujących aktywność NHE nie tylko w komórkach mięśnia sercowego, ale także w innych tkankach [8], nie przeprowadzono badań oceniających aktywność antyporterów Na^+/H^+ w różnych komórkach u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Stwierdzono jedynie, że u chorych na cukrzycę typu 1 aktywność erytrocytarnych antyporterów Na^+/H^+ wiąże się z parametrami funkcji lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym [9]. Nie wykazano natomiast związku między aktywnością tych antyporterów w płytkach krwi a masą lewej komory serca u zdrowych osób [10].

Celem niniejszej pracy była ocena aktywności płytkowych antyporterów Na^+/H^+ oraz wybranych czynników ryzyka miażdżycy u chorych poddanych badaniu koronarograficznemu, w zależności od współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej i stopnia zaawansowania choroby niedokrwiennej serca.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 55 chorych (11 kobiet i 44 mężczyzn) z dodatnim wynikiem testu wysiłkowego, poddanych planowej angiografii tętnic wieńcowych w Zakładzie Kardiologii Inwazyjnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Z badań wyłączono chorych wymagających pilnego wykonania koronarografii oraz pacjentów u chorobami układowymi, nowotworowymi i niewydolnością nerek (kreatynina $> 1,6$ mg/dl). U 12 osób rozpoznano wcześniej cu-

krzycę typu 2, natomiast u 38 — nadciśnienie tętnicze; 36 chorych przyjmowało inhibitory konwertazy angiotensyny, 50 — leki β -adrenolityczne, 33 — blokery kanałów wapniowych, 34 — nitraty, 48 — kwas acetylosalicylowy (75 mg/d.), 32 — statyny, zaś 10 — pochodne sulfonilomocznika. W grupie kontrolnej były 32 zdrowe osoby (9 kobiet i 23 mężczyzn) wybrane spośród personelu medycznego. Wszyscy biorący udział w obserwacji udzielili pisemnej zgody na wykonanie badań.

Angiografię tętnic wieńcowych przeprowadzono w Zakładzie Kardiologii Inwazyjnej za pomocą sprzętu firmy TOSHIBA *DFP-60A. Stopień zwężenia światła naczynia oznaczano w procentach, w odniesieniu do średnicy przed miejscem zwężenia. Za istotne uznawano zwężenie powyżej 70%, z wyjątkiem lewej tętnicy wieńcowej, w wypadku której za znamienne uznawano zwężenie powyżej 50%. Interpretując wyniki badania, chorych podzielono na grupy w zależności od liczby zwężonych naczyń wieńcowych (z chorobą 1-, 2- i 3-naczyniową lub zmianami nieistotnymi).

Krew do badań pobierano na czczo, z żyły łokciowej, do próbek zawierających 3,2-procentowy cytrynian sodu (10:1 v/v). Osocze bogatopłytkowe (PRP, *platelet-rich plasma*) otrzymywano, wirując 200 g krwi pełnej przez 15 minut, w temperaturze pokojowej. Aktywność NHE mierzono w osoczu bogatopłytkowym metodą optyczną, jako zmianę objętości płytek umieszczonych w środowisku słabego kwasu organicznego, według Rosskopfa i wsp. [11]. Pęcznienie komórek indukowano za pomocą 140 mM roztworu propionianu sodu. W tych warunkach anion propionianowy pozostaje w dynamicznej równowadze z cząsteczkami kwasu propionowego, które łatwo przenikają przez błonę komórkową. Wewnątrzkomórkowa dysocjacja kwasu propionowego powoduje zakwaszenie cytozolu i natychmiastową aktywację wymiany wewnątrzkomórkowych jonów H^+ na zewnątrzkomórkowe kationy Na^+ w celu stabilizacji pH. Jednak, ponieważ napływ kwasu propionowego trwa, pH_i pozostaje niskie, a stała, maksymalna aktywacja NHE powoduje akumulację jonów Na^+ wewnątrz komórki. Razem z jonami sodu do wnętrza przedostaje się woda, co objawia się pęcznieniem komórek, rejestrowanym jako zmiany gęstości optycznej (OD, *optical density*).

Badane próbki PRP umieszczano bezpośrednio w kuwecie zawierającej medium propionianowe (140 mM propionianu sodu, 20 mM HEPES-u, 10 mM roztworu glukozy, 5 mM KCL, 1 mM MgCl_2 i 1 mM CaCl_2 , $\text{pH} = 6,7$) o temperaturze 37°C , ciągle mieszając. Gęstość optyczną nieustannie kontrolowano

przez 2 minuty, przy długości fali równej 680 nm, za pomocą spektrofotometru UNICAM — Helios γ (Wielka Brytania) sprzężonego z komputerem. Zmiany absorbancji analizowano przy użyciu programu komputerowego *Aurora Software for Helios (Unicam Limited, Wielka Brytania)*. Aktywność płytkowego antyportera Na^+/H^+ wyrażano jako stałą szybkości pęcznienia $\kappa \times 10^{-3} \times \text{s}^{-1}$.

U wszystkich badanych zmierzono również wzrost i masę ciała, obliczając wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), ciśnienie skurczowe i rozkurczowe (w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku), stężenie glukozy na czczo i 120 minut po posiłku zawierającym około 50 g węglowodanów (metodą oksydazową), stężenie insuliny na czczo i 120 minut po posiłku (ELISA, BIOSOURCE, Belgia), stężenie HbA_{1c} (HPLC, VariantTM, BIO-RAD, Niemcy), liczbę płytek krwi i ich średnią objętość (*Avdia Hematology Systems, USA*), stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), frakcji LDL, HDL i triglicerydów (TG) (metodami enzymatycznymi, ANALCO-GBG, Polska) i stężenie fibrynogenu (metodą turbidometryczną). Ponadto, u wszystkich chorych z ujemnym wywiadem w kierunku cukrzycy wykonano test doustnej tolerancji 75 g glukozy, rozpoznając cukrzycę i upośledzoną tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia.

W analizie statystycznej wykorzystano test ANOVA i U Manna-Whitneya oraz korelację liniową Pearsona, przyjmując wartość $p < 0,05$ jako istotną statystycznie.

Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawiono w tabeli 1. Osoby z grupy kontrolnej były nieco młodsze ($p = 0,001$) niż chorzy poddani koronarografii, miały też niższą glikemię ($p = 0,0001$) i stężenie triglicerydów ($p = 0,00001$) oraz istotnie niższą aktywność płytkowego antyportera Na^+/H^+ ($p = 0,00001$).

W tabeli 2 przedstawiono wybrane parametry kliniczne i biochemiczne pacjentów z chorobą 1-, 2- i 3-naczyniową oraz nieistotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Stwierdzono, że grupę z chorobą 3-naczyniową charakteryzowało wyższe stężenie HbA_{1c} ($p = 0,001$ vs. choroba 1-naczyniowa oraz $p = 0,02$ vs. choroba 2-naczyniowa i nieistotne zmiany). Nie obserwowano natomiast znamienych różnic w aktywności NHE w zależności od liczby zwężonych tętnic wieńcowych (tab. 2). Jednak u chorych ze zmianami w naczyniach aktywność NHE była znacznie wyższa niż u osób w grupie kon-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji

Parametr	Grupa kontrolna (n = 32)	Grupa badana (n = 55)
Wiek (lata)	48,4 ± 9,0	57,3 ± 6,6; p = 0,001
BMI [kg/m ²]	27,9 ± 4,7	27,7 ± 3,3
SBP [mm Hg]	124,1 ± 14,4	130,1 ± 17,5
DBP [mm Hg]	79,8 ± 7,7	81,7 ± 7,8
EF (%)	–	50,7 ± 11,3
Glikemia na czczo [mg/dl]	81,0 ± 9,1	95,7 ± 18,7; p = 0,0001
Glikemia po 2 h [mg/dl]	–	133,7 ± 58,1
Insulina na czczo [uIU/ml]	11,5 ± 6,9	13,8 ± 12,2
Insulina po 2 h [uIU/ml]	–	46,3 ± 41,0
HbA _{1c} (%)	5,61 ± 0,59	5,89 ± 1,08
TC [mg/dl]	197,7 ± 33,13	210,0 ± 43,6
TG [mg/dl]	88,2 ± 53,2	212,5 ± 133,2; p = 0,00001
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	127,8 ± 31,5	123,5 ± 39,0
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	49,2 ± 11,5	46,7 ± 14,1
PLT [× 10 ³ /ul]	212,7 ± 48,5	229,9 ± 51,7
MPV (fl)	8,7 ± 0,85	8,5 ± 0,82
Fibrynogen [mg/dl]	382,4 ± 54,9	379,1 ± 58,4
Antyporter Na ⁺ /H ⁺ [$\kappa \times 10^{-3} \times s^{-1}$]	3,18 ± 0,55	4,42 ± 0,90; p = 0,00001

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; PLT (*platelet*) — płytki krwi; MPV (*mean platelet volume*) — średnie objętość płytki krwi

Tabela 2. Parametry kliniczne i biochemiczne w grupie badanej, zależnie od liczby zwężonych tętnic wieńcowych

Parametr	Zmiany nieistotne (n = 7)	1 naczynie (n = 17)	2 naczynia (n = 11)	3 naczynia (n = 20)
Wiek (lata)	59,4 ± 5,0	55,9 ± 5,8	55,2 ± 7,1	59,0 ± 9,0
BMI [kg/m ²]	28,9 ± 5,7	28,2 ± 2,2	26,8 ± 1,8	27,5 ± 3,9
SBP [mm Hg]	132,8 ± 19,8	130,5 ± 15,2	125,4 ± 22,1	131,3 ± 16,7
DBP [mm Hg]	84,3 ± 9,8	84,1 ± 8,1	79,1 ± 7,0	80,3 ± 6,8
EF (%)	45,0 ± 7,3	55,5 ± 6,1	48,6 ± 12,1	50,8 ± 12,2
Glikemia na czczo [mg/dl]	91,0 ± 7,6	93,9 ± 12,3	97,5 ± 29,0	100,7 ± 25,6
Glikemia po 2 h [mg/dl]	100,6 ± 11,2	125,4 ± 33,7	112,5 ± 19,1	160,9 ± 82,0
Insulina na czczo [uIU/ml]	13,4 ± 6,9	17,5 ± 9,5	13,2 ± 9,1	11,2 ± 6,3
Insulina po 2 h [uIU/ml]	13,5 ± 11,7	73,9 ± 62,3;	30,8 ± 27,3	35,5 ± 19,8
		p = 0,058 (NS)		
HbA _{1c} (%)	5,44 ± 0,52*	5,50 ± 0,41**	5,54 ± 0,51*	6,54 ± 1,48;
				p = 0,02*, p = 0,001**
TC [mg/dl]	212,0 ± 38,9	217,1 ± 54,7	194,6 ± 38,3	210,3 ± 38,2
TG [mg/dl]	210,7 ± 170,3	240,4 ± 168,9	195,1 ± 108,3	197,7 ± 100,6
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	113,2 ± 26,4	138,8 ± 50,6	109,4 ± 34,1	121,4 ± 33,1
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	52,8 ± 22,4	43,9 ± 10,7	44,9 ± 12,0	47,9 ± 14,7
PLT [× 10 ³ /ul]	212,1 ± 51,5	230,4 ± 44,3	254,2 ± 55,1	221,8 ± 54,7
MPV (fl)	8,2 ± 0,59	8,9 ± 0,94	8,4 ± 0,76	8,4 ± 0,78
Fibrynogen [mg/dl]	397,0 ± 69,2	374,5 ± 47,7	372,8 ± 69,8	380,6 ± 62,1
Antyporter Na ⁺ /H ⁺ [$\kappa \times 10^{-3} \times s^{-1}$]	4,83 ± 0,84	4,58 ± 1,02	4,51 ± 0,74	4,10 ± 0,85

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; PLT (*platelet*) — płytki krwi; MPV (*mean platelet volume*) — średnie objętość płytki krwi

trolnej ($4,36 \pm 0,90 \times 10^{-3} \times s^{-1}$ vs. $3,18 \pm 0,55 \times 10^{-3} \times s^{-1}$, $p = 0,000001$).

Nie wykazano istotnych różnic w aktywności płytkowego antyportera Na⁺/H⁺ w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego (średnio $4,48 \pm 0,92 \times 10^{-3} \times s^{-1}$ u pacjentów z nadciśnieniem vs. $4,34 \pm 0,88 \times 10^{-3} \times s^{-1}$ u osób bez tego schorzenia) oraz zawału serca w wywiadzie (średnio $4,29 \pm 0,98 \times 10^{-3} \times s^{-1}$ u chorych po przebyłym zawału serca vs. $4,52 \pm 0,84 \times 10^{-3} \times s^{-1}$ u pacjentów bez zawału serca).

W tabeli 3 przedstawiono wybrane parametry kliniczne i biochemiczne u chorych poddanych koronarografii, w zależności od zaburzeń metabolizmu węglowodanów. Na podstawie testu doustnej tolerancji glukozy u 7 osób rozpoznano upośledzoną tolerancję glukozy (IGT), a u 2 — cukrzycę typu 2. U pacjentów z IGT glikemia ($p = 0,0001$) i insulinemia w 120 minucie ($p = 0,006$) były istotnie wyższe niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy, natomiast chorych na cukrzycę (w wywiadzie i niedawno rozpoznaną) charakteryzowała wysoka glikemia poposiłkowa i wysokie stężenie HbA_{1c} ($p = 0,018$). Aktywność płytkowych antyporterów Na⁺/H⁺ nie różniła się znacząco u pacjentów z zaburzeniami to-

lerancji glukozy i bez nich (tab. 3). Zaobserwowano natomiast istotną zależność między aktywnością antyportera Na⁺/H⁺ a BMI badanych ($r = 0,30$, $p = 0,047$).

Dyskusja

Autorzy wykazali istotnie wyższą aktywność płytkowych antyporterów Na⁺/H⁺ w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, poddanych badaniu koronarograficznemu, niż u osób zdrowych. Nie zaobserwowano natomiast znamienych różnic w aktywności NHE u pacjentów z chorobą 1-, 2- i 3-naczyniową oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym, upośledzoną tolerancją glukozy i cukrzycą typu 2, chociaż w każdej z tych podgrup aktywność NHE była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono również związku między aktywnością antyporterów Na⁺/H⁺ a analizowanymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi, z wyjątkiem BMI.

Wzmożoną aktywność NHE wykazywano wcześniej u chorych z nadciśnieniem tętniczym [11–13], niewyrównaną cukrzycą typu 1 [14] i typu 2 [15] oraz nefropatią cukrzycową [16, 17]. Podwyższoną aktywność tych antyporterów w płytkach krwi osób z nadciśnieniem tętniczym po raz pierwszy opisali Livne i wsp. [12], natomiast Rosskopf i wsp. [13] zaobser-

Tabela 3. Parametry kliniczne i biochemiczne u chorych z zaburzeniami tolerancji węglowodanów różnego stopnia (w grupie osób z prawidłową i upośledzoną tolerancją glukozy podano wartości glikemii i insulinemii 120 min po podaniu 75 g glukozy, natomiast w grupie chorych na cukrzycę — 120 min po posiłku)

Tolerancja glukozy/parametr	Prawidłowa (n = 34)	IGT (n = 7)	Cukrzyca (n = 14)
Wiek (lata)	57,7 ± 6,3	56,7 ± 5,2	56,9 ± 7,8
BMI [kg/m ²]	27,2 ± 2,9	27,0 ± 2,0	28,7 ± 4,7
SBP [mm Hg]	129,1 ± 16,4	128,3 ± 19,4	135,0 ± 20,7
DBP [mm Hg]	82,5 ± 7,7	79,2 ± 9,2	81,8 ± 8,7
EF (%)	49,0 ± 12,7	51,7 ± 3,2	54,6 ± 10,3
Glikemia na czczo [mg/dl]	86,7 ± 7,6	87,7 ± 8,3	118,0 ± 22,6; $p = 0,00007$
Glikemia po 2 h [mg/dl]	105,2 ± 15,9	156,2 ± 16,8; $p = 0,0001$	189,6 ± 84,1; $p = 0,0001$
Insulina na czczo [uIU/ml]	11,2 ± 6,3	23,9 ± 18,1	14,3 ± 8,0
Insulina 2 h [uIU/ml]	38,2 ± 28,3	94,5 ± 61,3; $p = 0,006$	37,5 ± 16,9
HbA _{1c} (%)	5,62 ± 0,41	5,45 ± 0,31	6,73 ± 1,81; $p = 0,018$
TC [mg/dl]	211,2 ± 48,1	190,0 ± 20,7	217,1 ± 43,6
TG [mg/dl]	197,8 ± 126,8	157,7 ± 44,2	286,4 ± 161,0
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	128,2 ± 44,3	105,5 ± 20,6	122,4 ± 34,6
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	46,1 ± 11,7	52,3 ± 17,9	43,6 ± 18,3
PLT [$\times 10^3$ /ul]	235,8 ± 49,1	213,2 ± 52,1	218,0 ± 55,9
MPV (fl)	8,4 ± 0,82	9,0 ± 0,98	8,7 ± 0,74
Fibrynogen [mg/dl]	387,2 ± 55,9	360,6 ± 31,7	367,6 ± 64,8
Antyporter Na ⁺ /H ⁺ [$k \times 10^{-3} \times s^{-1}$]	4,40 ± 0,78	4,32 ± 1,09	4,53 ± 0,97

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; PLT (*platelet*) — płytki krwi; MPV (*mean platelet volume*) — średnie objętość płytki krwi

wowali, że wśród pacjentów z nadciśnieniem można wyróżnić grupę charakteryzującą się wysoką oraz niską/prawidłową aktywnością NHE. Autorzy sugerują [13], że aktywność antyporterów Na^+/H^+ jest zdeterminowana genetycznie oraz nie zależy od zmian wartości ciśnienia tętniczego i leczenia hipotensyjnego. Siffert i Düsing [18] wysunęli hipotezę, że u niektórych chorych z nadciśnieniem tętniczym następuje genetycznie uwarunkowany wzrost aktywności białek G (G_o i G_i), prowadzący do „włączenia” wymiany Na^+/H^+ i w związku z tym do wzmożonej gotowości skurczowej, zmian strukturalnych w naczyniach wynikających z przyspieszenia procesów wzrostu i proliferacji, przerostu lewej komory serca i aktywacji płytek krwi. Natomiast Ruiz-Palomo i Toledo [19] zasugerowali, że zaburzenia transportu błonowego elektrolitów, między innymi antyporterów Na^+/H^+ , w tkankach najważniejszych dla rozwoju insulinooporności mogą być wspólnym ogniwem, łączącym patogenezę cukrzycy, otyłości i nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań klinicznych dotyczących NHE w cukrzycy typu 2 są jednak kontrowersyjne. Foyle i wsp. [20] nie stwierdzili wzmożonej aktywności NHE w płytkach krwi u chorych na cukrzycę typu 2, niezależnie od współistniejącego nadciśnienia tętniczego, mikroalbuminurii, zaburzeń lipidowych oraz wartości BMI. Analizowanych badanych charakteryzował ponadto szeroki zakres wartości poszczególnych parametrów kinetycznych. Natomiast wcześniejsze badania autorów niniejszej pracy [15] wykazały zwiększoną aktywność płytkowych antyporterów Na^+/H^+ w grupie chorych na cukrzycę typu 2, szczególnie powikłaną nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Niewiele jest również doniesień na temat potencjalnego wpływu leków na aktywność płytkowych antyporterów Na^+/H^+ . Badania Roskopf [13] sugerują, że aktywność NHE nie zmienia się pod wpływem leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (6-tygodniowa terapia enalapremem). Natomiast Giordano i wsp. [21] wykazali zmniejszenie aktywności NHE w erytrocytach pod wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Efektu tego nie stwierdzono u osób otrzymujących doksazosynę i nifedypinę [21]. Nie wiadomo również, jak na czynność NHE wpływają małe dawki kwasu acetylosalicylowego, chociaż sugeruje się, że inne efekty, poza hamowaniem syntezy tromboksanu A_2 , ujawniają się dopiero w wypadku dużych dawek, niestosowanych rutynowo w terapii kardiologicznej [22].

W analizie autorów zwraca uwagę stosunkowo wysoka aktywność antyporterów Na^+/H^+ u 7 chorych ze zmianami w naczyniach wieńcowych, określonymi w badaniu koronarograficznym jako nieistotne. Należy jednak zaznaczyć, że aż u 6 z nich stwierdzono nadciśnienie tętnicze, a u 4 cukrzycę. Wiadomo również, że o ryzyku pęknięcia blaszki miażdżycowej decydują nie jej rozmiary, lecz brak stabilności i miejscowa aktywacja płytek krwi, ponieważ większość zespołów wieńcowych występuje u osób, u których zwężenie nie przekracza 30% światła naczynia [23]. Zatem wydaje się, że podwyższona aktywność płytkowych antyporterów Na^+/H^+ w badanej grupie pacjentów może się przyczyniać do zwiększonego ryzyka ostrych epizodów sercowo-naczyniowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Orłowski J., Grinstein S.: Na^+/H^+ exchangers in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 22 373–22 376.
2. Siffert W.: Regulation of platelet function by sodium — hydrogen exchange. *Cardiovasc. Res.* 1995; 29: 160–166.
3. Piper H.M., Balsler C., Ladilov Y.V., Schäfer M., Siegmunt B., Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D.: The role of Na^+/H^+ exchange in ischemia — reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 1996; 91: 191–202.
4. Klein H.H., Pich S., Bohle R.M., Lindert-Heimberg S., Nebendahl K.: Na^+/H^+ exchange inhibitor cariporide attenuates cell injury predominantly during ischemia and not at onset of reperfusion in porcine hearts with low residual blood flow. *Circulation* 2000; 102: 1977–1982.
5. Klein H.H., Bohle R.M., Pich S.: Time-dependent protection by Na^+/H^+ exchange inhibition in a regionally ischemic, reperfused porcine heart preparation with low residual blood flow. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30: 195–201.
6. Karmazyn M., Sostaric J.V., Gan X.T.: The myocardial Na^+/H^+ exchanger: a potential therapeutic target for the prevention of myocardial ischaemic and reperfusion injury and attenuation of postinfarction heart failure. *Drugs* 2001; 61: 375–389.
7. Theroux P., Chaitman B.R., Danchin N., Erhardt L., Meinertz T., Schroeder J.S. i wsp.: Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. Main results of the GUARDIAN trial. Guard during ischemia against necrosis (GUARDIAN) Investigators. *Circulation* 2000; 102: 3032–3038.
8. Kovar A., Peters T., Beier N., Derendorf H.: Pharmacokinetic/ pharmacodynamic evaluation of the NHE inhibitor eniporide. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 139–148.
9. Matteucci E., Di Bello V., Giampietro O.: Integrated analysis of erythrocyte Na^+/H^+ antiport activity and left ventricular myocardial function in type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications* 1995; 9: 208–211.
10. Khong T.K., Sagnella G.A., Markandu N.D., Miller M.A., Missouri C.G., MacGregor G.A.: Platelet sodium-hydrogen exchanger activity and left ventricular mass. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 523–527.
11. Roskopf D., Morgenstern E., Scholz W. i wsp.: Rapid determination of the elevated Na^+/H^+ exchange in platelets of patients with essential hypertension using an optical swelling assay. *J. Hypertens.* 1991; 9: 231.

12. Livne A., Veitch R., Grinstein S., Balfe J.W., Marquez-Julio A., Rothstein A.: Increased platelet Na^+/H^+ exchange rates in essential hypertension: application of a novel test. *Lancet* 1987; i: 533–536.
13. Roskopf D., Siffert G., Osswald U., Witte K., Dusing R., Akkerman J.W.N., Siffert W.: Platelet Na^+/H^+ exchanger activity in normotensive and hypertensive subjects: effect of enalapril therapy upon antiport activity. *J. Hypertens.* 1992; 10: 839–847.
14. Salles J.P., Ser N., Fauvel J., Couvaras O., Bouissou F., Ghisolfi J., Barthe P., Chap H.: Platelet Na^+/H^+ exchange in juvenile diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 1991; 9 (supl. 6): S222–S223.
15. Telejko B., Tomasiak M., Stelmach H., Kinalska I.: Platelet sodium-proton exchangers and phospholipid-dependent procoagulant activity in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52: 102–106.
16. Barbe P., Salles J.P., Barthe P., Louvet J.P., Chap H.: Increased platelet sodium-proton exchange rates in insulin-dependent (type 1) diabetic patients with nephropathy and hypertension. *Mol. Cell. Biochem.* 1992; 109: 167–172.
17. Herman W.H., Prior D.E., Yassine M.D.: Nephropathy in NIDDM is associated with cellular markers for hypertension. *Diabetes Care* 1993; 16: 815–818.
18. Siffert W., Dusing R.: Na^+/H^+ exchange in hypertension and in diabetes mellitus — facts and hypotheses. *Basic Res. Cardiol.* 1996; 91: 179–190.
19. Rui-Palomo F., Toledo T.: Primary Na^+/H^+ exchanger dysfunction: a possible explanation for insulin resistance syndrome. *Medical Hypotheses* 1993; 41: 186–189.
20. Foyle W.J., Fernandez M., Denver E., Sampson M.J., Pinkney J., Yudkin J.S.: Cellular sodium-membrane transport and cardiovascular risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996; 45: 961–965.
21. Giordano M., Castellino P., Solini A., Canessa M.L., DeFronzo R.A.: Na^+/Li^+ and Na^+/H^+ countertransport activity in hypertensive non-insulin-dependent patients: role of insulin resistance and antihypertensive treatment. *Metabolism* 1997; 46: 1316–1323.
22. Awtry E.H., Loscalzo J.: Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–1212.
23. Ross R.: Atherosclerosis — inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.