© Pediatr Med Rodz 2022, 18 (4), p. 345–350
DOI: 10.15557/PiMR.2022.0051

Otrzymano: 23.08.2022
Zaakceptowano: 28.10.2022
Opublikowano: 31.03.2023

Beata Banaszak

Ocena stężeń metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej: 2, 3, 9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 1 w surowicy dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Assessment of serum concentrations of matrix metalloproteinases-2, -3 and -9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in children with primary hypertension

Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska. Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Ziora
Adres do korespondencji: Beata Banaszak, Katedra i Klinika Pediatrii, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel./faks: +48 32 370 42 83, +48 32 370 42 92, e-mail: beata.banaszak@op.pl

ORCID iD
Beata Banaszak https://orcid.org/0000-0003-1226-8656

Streszczenie

Wstęp: Nadciśnienie tętnicze pierwotne stanowi ważny problem zdrowotny u dzieci. Jego patogeneza jest wieloczynnikowa. Istotną rolę przypisuje się metaloproteinazom macierzy pozakomórkowej uczestniczącym w procesie przebudowy ścian naczyń, ale również wykazującym bezpośrednią aktywność wazokonstrykcyjną. **Cel:** Celem pracy było porównanie stężeń metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej: 2, 3, 9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 1 w surowicy dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i dzieci z ciśnieniem prawidłowym. **Materiał i metody:** W badaniu uczestniczyło 23 dzieci z nadciśnieniem pierwotnym w wieku 14,75 roku [mediana; rozstęp międzykwartylowy (*interquartile range*, IQR): 3,66] oraz 23 dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w wieku 14,66 roku (mediana; IQR: 6,25). Stężenia osoczowych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej: 2, 3, 9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 1 oznaczano metodą immunoenzymatyczną, wyniki porównywano za pomocą testu *U* Manna–Whitneya, przy poziomie istotności $p \leq 0{,}05$. **Wyniki:** W grupie dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stwierdzono istotnie wyższe stężenia osoczowych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej: 2 [178,1 (IQR: 35,84) *vs* 99,9 (IQR: 20,1) ng/ml], 3 [6,47 (IQR: 1,75) *vs* 2,67 (IQR: 1,08) ng/ml], 9 [191,1 (IQR: 52,75) *vs* 58,34 (IQR: 18,99) ng/ml] oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 1 [863,9 (IQR: 192,9) *vs* 335,41 (IQR: 109,99) ng/ml] w porównaniu z dziećmi normotensyjnymi ($p < 0{,}00001$). Wartość wskaźnika metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej 9/tkankowy inhibitor metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 1 [0,22 (IQR: 0,1) *vs* 0,18 (IQR: 0,05)] była znamiennie wyższa w grupie dzieci z nadciśnieniem pierwotnym ($p = 0{,}008$). **Wnioski:** Podwyższone stężenia osoczowych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej: 2, 3, 9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 1 u dzieci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym mogą wskazywać na ich udział w rozwoju nadciśnienia samoistnego i/lub na obecność zjawiska przebudowy naczyń już na wczesnym etapie choroby.

Słowa kluczowe: metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej, pierwotne nadciśnienie tętnicze, dzieci

Abstract

Introduction: Primary hypertension is regarded to be a growing health concern in children. The pathogenesis of primary hypertension is multifactorial. The role of altered levels of matrix metalloproteinases has been proposed. In hypertension, metalloproteinases are engaged not only in vascular remodelling but also in activation of vasoconstrictive agents. **Aim of the study:** We aimed at comparing the serum concentrations of matrix metalloproteinases-2, -3 and -9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in children with primary hypertension and normotensive peers. **Materials and methods:** We surveyed 23 children with primary hypertension, aged 14.75 years (median; interquartile range, IQR 3.66) and 23 normotensive subjects, aged 14.66 years (median; IQR 6.25). Serum concentrations of matrix metalloproteinases-2, -3 and -9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 were measured using enzyme-linked immunosorbent method, and the scores were compared with Mann–Whitney *U* test, with the level of significance at $p \leq 0.05$. **Results:** In children with primary hypertension, serum concentration of matrix metalloproteinase-2 [178.1 (IQR: 35.84) vs. 99.9 (IQR: 20.1) ng/mL], -3 [6.47 (IQR: 1.75) vs. 2.67 (IQR: 1.08) ng/mL], -9 [191.1 (IQR: 52.75) vs. 58.34 (IQR: 18.99) ng/mL] and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 [863.9 (IQR: 192.9) vs. 335.41 (IQR: 109.99) ng/mL] were significantly higher than in the normotensive controls ($p < 0.00001$). Matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinases-1 ratio [0.22 (IQR: 0.1) vs. 0.18 (IQR: 0.05)] was also significantly elevated in the hypertensive participants ($p = 0.008$). **Conclusions:** Elevated serum concentrations of matrix metalloproteinases-2, -3 and -9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in children with

© 2022 Banaszak. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

primary hypertension may indicate their role in the development of hypertension and/or on the presence of vascular remodelling at an early stage of the disease.

Keywords: matrix metalloproteinases, primary hypertension, children

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z wiodących zagrożeń zdrowotnych we współczesnym świecie. Z jego obecnością wiąże się ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i przedwczesnego zgonu jako konsekwencji rozwijającej się przebudowy serca i naczyń, miażdżycy oraz powikłań narządowych[1,2]. Nadciśnienie tętnicze dotyczy ponad 30% populacji osób dorosłych i 3–5% populacji dziecięcej, przy czym częstość jego występowania wzrasta wraz z wiekiem[3,4]. Podczas gdy u pacjentów dorosłych najczęściej rozpoznawane jest nadciśnienie tętnicze pierwotne (NTP), u dzieci nadciśnienie kojarzone jest zwyczajowo z wtórnymi przyczynami choroby. Obecnie jednak NTP zaczyna dominować również w populacji dziecięcej[5,6]. Nadciśnienie tętnicze pierwotne definiuje się jako zespół wzajemnie powiązanych zaburzeń neuroimmunometabolicznych, których skutkiem są określone zjawiska hemodynamiczne[7]. W patogenezie NTP postuluje się współudział wielu układów, co prowadzi do wzrostu aktywności substancji wazokonstrykcyjnych, czynników wzrostu oraz wolnych rodników, rozwoju stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonka[8]. W patogenezę NTP wpisane są także zmiany aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (*matrix metalloproteinases*, MMPs) oraz ich tkankowych inhibitorów (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*, TIMPs)[9]. MMPs należą do endopeptydaz zależnych od cynku, są produkowane przez wiele komórek i tkanek, m.in. komórki śródbłonka i mięśni gładkich naczyń, fibroblasty, komórki układu immunologicznego[10]. MMPs, kontrolowane poprzez TIMPs, uczestniczą w procesach przebudowy macierzy pozakomórkowej, proliferacji, różnicowania i migracji komórek[10,11]. Zmiany stężeń MMPs oraz TIMPs są inicjowane przez czynniki wazokonstrykcyjne; w konsekwencji dochodzi do rozwoju procesu degradacji białek macierzy pozakomórkowej ścian naczyń i remodelingu naczyniowego, co skutkuje utrwaleniem nadciśnienia tętniczego w mechanizmie błędnego koła, a ostatecznie rozwojem powikłań narządowych nadciśnienia[11,12]. Spośród licznej rodziny metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej istotną rolę w procesach remodelingu odgrywają MMP-2, MMP-3 i MMP-9[13,14]. Istnieją doniesienia, oparte na pracach eksperymentalnych, wskazujące na możliwy udział MMPs w patogenezie nadciśnienia tętniczego poprzez bezpośredni wpływ MMP-2 na aktywność wazoaktywnych protein lub poprzez wyłączenie przez MMPs receptorów beta2-adrenergicznych w arteriolach, czego efektem jest wzrost ciśnienia tętniczego[15–18]. W odniesieniu do tej wiedzy można postawić hipotezę, że MMPs wraz z TIMPs odgrywają rolę we wczesnych fazach rozwoju nadciśnienia tętniczego, czego można się spodziewać na etapie rozpoznania NTP u dzieci i młodzieży. Dostępne prace wskazują na istotnie wyższe stężenia krążących MMP-2, MMP-3, MMP-9 oraz niejednoznaczne zarówno wyższe, jak i niższe stężenia TIMP-1 u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym; badania dotyczące MMPs/TIMPs w populacji dzieci z NTP są nieliczne[19–25]. Oprócz pojedynczych doniesień dotyczących podwyższonego stężenia osoczowej MMP-9 u dzieci z NTP oraz podwyższonych stężeń MMP-9, TIMP-1 i wskaźnika MMP-9/TIMP-1 we krwi u chłopców z NTP brak jest badań dotyczących stężeń krążących MMP-2 oraz MMP-3 u dzieci z NTP[24,25]. Celem badania opisanego w niniejszym artykule było porównanie stężeń krążących MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 będącego inhibitorem MMP-9 oraz wskaźnika MMP-9/TIMP-1 jako wykładnika względnej aktywności MMP-9 u dzieci z nowym rozpoznaniem NTP i dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

MATERIAŁ I METODY

Badanie otrzymało aprobatę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego i zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską, po uzyskaniu świadomej pisemnej zgody wyrażonej przez opiekunów prawnych uczestników, a także uczestników w wieku lat 16 i starszych. Do badania zakwalifikowano 23 dzieci w wieku 14,75 roku [mediana; rozstęp międzykwartylowy (*interquartile range*, IQR): 3,66] przyjętych na Oddział Nefrologii Dzieci Katedry i Kliniki Pediatrii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z rozpoznaniem NTP, dotychczas nieleczonych, które zostały poddane diagnostyce w celu wykluczenia nadciśnienia tętniczego wtórnego. Grupa kontrolna składała się z 23 dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w wieku 14,66 roku (mediana; IQR: 6,25). Kryteria wyłączenia obejmowały: choroby przewlekłe, stałe przyjmowanie leków, ostrą infekcję w okresie miesiąca poprzedzającego badanie, niekompletne dane.

Nadciśnienie tętnicze definiowano i klasyfikowano na podstawie gabinetowych pomiarów ciśnienia tętniczego zgodnie z zaleceniami European Society of Hypertension z 2016 roku, a wyniki pomiarów odnoszono do norm opracowanych w populacji polskiej dla dzieci w wieku 3–18 lat[26,27]. Prawidłowe ciśnienie tętnicze definiowano jako skurczowe ciśnienie tętnicze (*systolic blood pressure*, SBP) i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (*diastolic blood pressure*, DBP) <90. percentyla dla wieku, płci i wzrostu dla dzieci poniżej 16 lat oraz wartość SBP/DBP <130/85 mm Hg dla nastolatków w wieku 16 lat i powyżej. Nadciśnienie tętnicze

definiowano dla trzech niezależnych pomiarów jako SBP i/lub DBP ≥95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu dla dzieci poniżej 16 lat oraz SBP i/lub DBP ≥140/90 mm Hg dla nastolatków w wieku 16 lat i powyżej. Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia definiowano jako SBP i/lub DBP 95.–99. percentyla plus 5 mm Hg dla wieku, płci i wzrostu dla dzieci poniżej 16 lat oraz SBP i/lub DBP 140–159/90–99 mm Hg dla nastolatków w wieku 16 lat i powyżej. Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia definiowano jako SBP i/lub DBP >99. percentyla plus 5 mm Hg dla wieku, płci i wzrostu dla dzieci poniżej 16 lat oraz SBP i/lub DBP 160–179/100–109 mm Hg dla nastolatków w wieku 16 lat i powyżej[26].

NTP zostało stwierdzone zgodnie z zaleceniami Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego na podstawie wytycznych *2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents* i potwierdzone ambulatoryjnym całodobowym pomiarem ciśnienia tętniczego zgodnie z zaleceniami American Heart Association oraz European Society of Hypertension[26].

W celu oceny zaawansowania powikłań narządowych u dzieci z NTP wykonywano badanie echokardiograficzne pozwalające na rozpoznanie przerostu lewej komory serca na podstawie wskaźnika masy lewej komory (*left ventricular mass index*, LVMI) według formuły de Simonego w odniesieniu do wartości centylowych dla płci i wieku; przerost lewej komory definiowano jako LVMI przekraczający wartość 95. percentyla oraz monitorowano albuminurię, przyjmując wartość powyżej 30 mg/24 h jako wykładnik uszkodzenia naczyń mikrokrążenia zgodnie z wytycznymi European Society of Hypertension[26].

W badaniu analizowano następujące parametry: wiek (lata), wzrost (cm), wzrost (percentyl) w odniesieniu do norm opracowanych w populacji polskiej dla dzieci w wieku 5–18 lat (OLAF), wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI) (kg/m^2), BMI (percentyl) w odniesieniu do norm opracowanych w populacji polskiej dla dzieci w wieku 5–18 lat (OLAF), szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) wyliczony ze wzoru Schwartza (ml/min/1,73 m^2), stężenia: glukozy na czczo (mg/dl), cholesterolu całkowitego (mmol/l), cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein*, HDL) (mmol/l), cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein*, LDL) (mmol/l), triglicerydów (mmol/l), kwasu moczowego (μmol/l)[27,28].

Próbki krwi dla oznaczania MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 zostały odwirowane, a następnie surowice przechowywano w temperaturze –70°C do dalszych oznaczeń. Stężenia MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 oznaczano metodą immunoenzymatyczną (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) przy użyciu zestawów BioVendor LLC (BioVendor – Laboratorní medicína a.s., Czechy) zgodnie z instrukcją producenta. Błąd wewnątrzseryjny dla wszystkich zestawów nie przekraczał 5,3%. Czułość zestawów wynosiła 0,5 ng/ml, 0,1 ng/ml, 0,151 ng/ml, 0,1 ng/ml odpowiednio dla MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1. Stężenie MMP-9 indeksowano do stężenia jej inhibitora TIMP-1 w celu wyliczenia wskaźnika MMP-9/TIMP-1.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA (wersja 12, StatSoft, Inc.). Rozkład zmiennych ilościowych sprawdzono testem Shapiro–Wilka. Zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe. Zmienne o rozkładzie innym niż normalny (stężenia: MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1; wskaźnik MMP-9/TIMP-1, wiek, wzrost w percentylach, BMI w percentylach) przedstawiono za pomocą mediany i IQR. Analiza porównawcza dla zmiennych podlegających rozkładowi normalnemu została przeprowadzona przy zastosowaniu testu *t*-Studenta dla grup niezależnych, natomiast dla zmiennych, których rozkład odbiegał od normalnego – przy zastosowaniu testu *U* Manna–Whitneya. Poziom istotności statystycznej został określony dla $p \leq 0{,}05$.

WYNIKI

Charakterystykę ogólną oraz wyniki podstawowych badań laboratoryjnych w obrębie badanych grup: dzieci z NTP oraz dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym przedstawiono w tab. 1 i 2. W ocenie ciężkości nadciśnienia 21 spośród 23 uczestników z NTP zostało sklasyfikowanych na poziomie stopnia 1. nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze w stopniu 2. zostało rozpoznane tylko u 2 dzieci. U żadnego z uczestników z NTP nie stwierdzono powikłań narządowych nadciśnienia (przerostu lewej komory – *left ventricular hypertrophy*, LVH lub albuminurii powyżej 30 mg/24 h). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wieku grupy badanej oraz grupy kontrolnej. W żadnej grupie nie obserwowano cech upośledzenia filtracji kłębuszkowej. Uczestników z NTP charakteryzowały istotnie wyższe: wzrost [172,31 ± 11,75 *vs* 158,72 ± 19,00 cm], wartość centylowa wzrostu [88. (IQR: 31) *vs* 50. (IQR: 70) percentyl], wskaźnik BMI [27,6 ± 4,85 *vs* 22,02 ± 4,50 kg/m^2], wartość centylowa BMI [98. (IQR: 15) *vs* 72. (IQR: 40) percentyl] w porównaniu z uczestnikami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, odpowiednio $p = 0{,}004$,

Cecha	Nadciśnienie tętnicze pierwotne *N* = 23
Stopień 1. nadciśnienia	*n* = 21
Stopień 2. nadciśnienia	*n* = 2
LVH	*n* = 0
LVMI (g/m^{2,7})	33,06 ± 4,53
Albuminuria powyżej 30 mg/24 h	*n* = 0
Albuminuria (mg/24 h)	10,48 ± 5,54
LVH – *left ventricular hypertrophy*, przerost lewej komory; **LVMI** – *left ventricular mass index*, wskaźnik masy lewej komory.	

Tab. 1. Charakterystyka uczestników z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym pod względem klasyfikacji nadciśnienia tętniczego na podstawie pomiarów gabinetowych oraz obecności powikłań narządowych

 DOI: 10.15557/PiMR.2022.0051

Cecha	Nadciśnienie tętnicze pierwotne *N* = 23	Prawidłowe ciśnienie tętnicze *N* = 23	*p*
Wiek [lata]	14,75 (IQR: 3,66)	14,66 (IQR: 6,25)	NS
Wzrost [cm]	172,31 ± 11,75	158,72 ± 19,00	0,004
Wzrost [percentyl]	88. (IQR: 31)	50. (IQR: 70)	0,015
BMI [kg/m^2]	27,6 ± 4,85	22,02 ± 4,50	0,0006
BMI [percentyl]	98. (IQR: 15)	72. (IQR: 40)	0,002
eGFR [ml/min/1,73 m^2]	98,97 ± 19,87	105,65 ± 19,85	NS
Stężenie kwasu moczowego [µmol/l]	357,26 ± 68,95	278,04 ± 75,83	0,0003
Stężenie glukozy [mg/dl]	90,24 ± 6,40	90,28 ± 6,77	NS
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	3,87 ± 0,74	3,81 ± 0,68	NS
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	2,10 ± 0,55	1,96 ± 0,44	NS
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,22 ± 0,29	1,54 ± 0,38	0,002
Stężenie triglicerydów [mmol/l]	1,21 ± 0,57	0,87 ± 0,31	0,019

BMI – *body mass index*; wskaźnik masy ciała; **eGFR** – *estimated glomerular filtration rate*, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **HDL** – *high density lipoprotein*, lipoproteiny o wysokiej gęstości; **IQR** – *interquartile range*, rozstęp międzykwartylowy; **LDL** – *low density lipoprotein*, lipoproteiny o niskiej gęstości; **NS** – *non significant*, nieistotne statystycznie.

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna badanych grup

Parametr	Nadciśnienie tętnicze pierwotne *N* = 23	Prawidłowe ciśnienie tętnicze *N* = 23	*p*
Stężenie MMP-2 [ng/ml]	178,1 (IQR: 35,84)	99,9 (IQR: 20,1)	<0,00001
Stężenie MMP-3 [ng/ml]	6,47 (IQR: 1,75)	2,67 (IQR: 1,08)	<0,00001
Stężenie MMP-9 [ng/ml]	191,1 (IQR: 52,75)	58,34 (IQR: 18,99)	<0,00001
Stężenie TIMP-1 [ng/ml]	863,9 (IQR: 192,9)	335,41 (IQR: 109,99)	<0,00001
Wartość wskaźnika MMP-9/TIMP-1	0,22 (IQR: 0,1)	0,18 (IQR: 0,05)	0,008

IQR – *interquartile range*, rozstęp międzykwartylowy; **MMP-2** – *matrix metalloproteinase-2*; metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej 2; **MMP-3** – *matrix metalloproteinase-3*; metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej 3; **MMP-9** – *matrix metalloproteinase-9*; metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej 9; **TIMP-1** – *tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1*, tkankowy inhibitor metaloproteinaz 1.

Tab. 3. Stężenia MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 w surowicy oraz wartości wskaźnika MMP-9/TIMP-1 w badanych grupach

$p = 0{,}015$, $p = 0{,}0006$, $p = 0{,}002$. W surowicy dzieci z NTP zaobserwowano znacząco wyższe stężenia kwasu moczowego [357,26 ± 68,95 *vs* 278,04 ± 75,83 µmol/l] i triglicerydów [1,21 ± 0,57 *vs* 0,87 ± 0,31 mmol/l] w porównaniu z wynikami analogicznych parametrów u dzieci normotensyjnych, odpowiednio $p = 0{,}0003$, $p = 0{,}019$. Z kolei stężenie cholesterolu frakcji HDL było istotnie niższe w grupie z NTP niż w grupie kontrolnej [1,22 ± 0,29 *vs* 1,54 ± 0,38 mmol/l], $p = 0{,}002$. Stężenia osoczowych: MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 oraz wartości wskaźnika MMP-9/TIMP-1 w grupach badanych zostały przedstawione w tab. 3. W grupie z NTP osoczowe stężenia MMP-2 [178,1 (IQR: 35,84) *vs* 99,9 (IQR: 20,1) ng/ml], MMP-3 [6,47 (IQR: 1,75) *vs* 2,67 (IQR: 1,08) ng/ml], MMP-9 [191,1 (IQR: 52,75) *vs* 58,34 (IQR: 18,99) ng/ml] i TIMP-1 [863,9 (IQR: 192,9) *vs* 335,41 (IQR: 109,99) ng/ml] były znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, dla wszystkich powyższych $p < 0{,}00001$. Podobnie wartość wskaźnika MMP-9/TIMP-1 [0,22 (IQR: 0,1) *vs* 0,18 (IQR: 0,05)] była istotnie wyższa u dzieci z NTP w porównaniu z dziećmi z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, $p = 0{,}008$.

OMÓWIENIE

Badanie przeprowadzone wśród dzieci z nowym rozpoznaniem NTP miało charakter badania pilotażowego, oceniającego stężenia krążących MMP-2, MMP-3, MMP-9 oraz TIMP-1, będącego inhibitorem MMP-9. W badaniu stwierdzono istotnie wyższe stężenia MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 oraz wskaźnika MMP-9/TIMP-1 u dzieci z NTP, co może wskazywać na znaczenie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej oraz ich inhibitorów w rozwoju nadciśnienia samoistnego. Przyjmuje się, że NTP jest procesem przedwczesnego starzenia się naczyń, mającym swoje początki w dzieciństwie, kiedy to zaburzenia metaboliczne prowadzą do gwałtownego przyspieszenia procesów wzrastania oraz podwyższenia ciśnienia tętniczego, a kończącym się w okresie dorosłości czynnościową i strukturalną przebudową naczyń[7]. Wyniki aktualnego badania, przeprowadzonego w grupie dzieci z nowo ujawnionym NTP, u których dominowało rozpoznanie nadciśnienia tętniczego w stopniu 1. i które nie prezentowały typowych powikłań narządowych nadciśnienia, wydają się odpowiadać tej teorii. Uczestników z NTP charakteryzowały istotnie wyższe parametry antropometryczne w odniesieniu do norm dla wieku i płci, a także zaburzenia metaboliczne w postaci wyższych stężeń we krwi kwasu moczowego i triglicerydów, a niższego stężenia cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z rówieśnikami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Istotnie podwyższone stężenia MMPs oraz inhibitora TIMP-1 we krwi dzieci z NTP mogą odzwierciedlać aktywność procesu

DOI: 10.15557/PiMR.2022.0051

remodelingu naczyniowego obecnego już w początkowej fazie choroby, ale mogą także wskazywać na znaczenie MMPs jako czynników promujących rozwój nadciśnienia samoistnego. Odenbach i wsp. w swojej eksperymentalnej pracy zwrócili uwagę na potencjał angiotensyny II do stymulacji MMP-2, której aktywacja prowadziła do pojawienia się peptydów wazoaktywnych[16]. Abdalvand i wsp. oraz Fernandez-Patron i wsp. wykazali, że MMP-2 powodowała wzrost ciśnienia tętniczego na drodze zwiększenia biodostępności substancji wazokonstrykcyjnych, np. entoteliny-1, oraz zmniejszenia biodostępności substancji wazodylatacyjnych, np. tlenku azotu i peptydu związanego z genem kalcytoniny[15,18]. Z kolei Rodrigues i wsp. opisali zjawisko wyłączenia, przy udziale MMPs, receptorów beta2-adrenergicznych w arteriolach, co nasilało ich skurcz i prowadziło do wzrostu ciśnienia tętniczego[17]. Wyhamowanie aktywności MMP-2 na drodze zarówno bezpośredniej, jak i pośredniej poprzez blokadę receptorów dla angiotensyny II uniemożliwiało wzrost ciśnienia tętniczego w doświadczalnych modelach zwierzęcych[16,29]. Należy jednak wspomnieć, że w większości eksperymentalnych prac MMPs są opisywane jako główni gracze w procesach przebudowy macierzy pozakomórkowej, kreowania środowiska prozapalnego, inicjowania zmiany fenotypu komórek śródbłonka oraz mięśni gładkich naczyń, włóknienia, sztywnienia ścian naczyń i w konsekwencji wzrostu ciśnienia tętniczego[11–13]. Wiodącą rolę w tych zdarzeniach przypisuje się MMP-2, MMP-3 i MMP-9, metaloproteinazom biorącym udział z jednej strony w destrukcji włókien elastyny skutkującej upośledzeniem elastyczności ścian naczyń, a z drugiej strony w depozycji kolagenu i kalcyfikacji ścian naczyń skutkującej utrwaleniem się nadciśnienia tętniczego i rozwojem powikłań narządowych[11,12,16,17]. W kontekście powyższych dowodów obecnie prezentowane badanie wykazało znacząco wyższe wartości stężeń MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 oraz wskaźnika MMP-9/TIMP-1 odzwierciedlającego aktywność netto MMP-9 u dzieci z dotychczas nieleczonym NTP. Uzyskane wyniki korespondują z wynikami, które uzyskali Tayebjee i wsp. oraz Tan i wsp., którzy raportowali istotnie wyższe stężenia krążących MMP-9 i TIMP-1 u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym[19,20]. Z kolei Onal i wsp. obserwowali podwyższone stężenie MMP-9, ale obniżone stężenie TIMP-1 u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przed rozpoczęciem leczenia z następującym spadkiem stężenia MMP-9 oraz wzrostem stężenia TIMP-1 po włączeniu terapii hipotensyjnej[21]. W pracy dotyczącej dzieci z NTP Niemirska i wsp. stwierdzili znamiennie wyższe wartości osoczowych stężeń MMP-9, TIMP-1 oraz wskaźnika MMP-9/TIMP-1 tylko u chłopców z NTP[24]. W innej pracy dotyczącej dzieci z NTP Martinez-Aguayo i wsp. zaobserwowali wysokie stężenie krążącej MMP-9[25]. Z kolei Derosa i wsp. odnotowali podwyższone stężenia MMP-2, MMP-9 i TIMP-1 u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym[22]. Nieliczne dostępne w literaturze badania dotyczące stężenia osoczowej MMP-2 w populacji dziecięcej obejmowały dzieci z otyłością i wskazywały na obniżenie u nich stężenia MMP-2[30]. W niniejszej pracy istotnie podwyższone stężenia krążących MMP-2 oraz MMP-3 u dzieci z NTP zostały opisane po raz pierwszy. Rajzer i wsp. potwierdzili wysokie stężenie MMP-3 w surowicy dorosłych dotychczas nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, które korelowało z indukowaną nadciśnieniem sztywnością naczyń[14]. Z kolei Wang i wsp. w badaniach dotyczących osób dorosłych z NTP zaobserwowali wysokie stężenia osoczowej MMP-3 u pacjentów z nadciśnieniem; co więcej, u osób z nadciśnieniem oraz LVH stężenia MMP-3 były istotnie wyższe niż u badanych z nadciśnieniem, ale bez powikłań narządowych[23]. Wyniki niniejszej pracy, jak również wyniki wspomnianych publikacji wskazują na istnienie potencjalnej zależności pomiędzy NTP a zwiększoną aktywnością MMPs, co wymaga dalszych badań.

WNIOSKI

Wyniki badania ukazujące istotnie podwyższone stężenia osoczowych MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 oraz wartości wskaźnika MMP-9/TIMP-1 u dzieci z NTP mogą wskazywać na udział metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej w rozwoju nadciśnienia samoistnego i/lub na obecność zjawiska przebudowy naczyń już na wczesnym etapie choroby. Niezbędne są dalsze badania dotyczące roli metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów w patogenezie NTP u dzieci i młodzieży.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Praca powstała dzięki grantowi: SUM, KNW-1-092/N/9/K.

Podziękowania

Autorka serdecznie dziękuje Prof. Elżbiecie Świętochowskiej za pomoc w badaniach laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014; 129: e28–e292.
2. Kannel WB: Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004; 6: 393–399.
3. Song P, Zhang Y, Yu J et al.: Global prevalence of hypertension in children: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2019; 173: 1154–1163.
4. Sharma AK, Metzger DL, Rodd CJ: Prevalence and severity of high blood pressure among children based on the 2017 American Academy of Pediatrics Guidelines. JAMA Pediatr 2018; 172: 557–565.

5. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S et al.: Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. Am J Hypertens 2015; 28: 73–80.
6. Flynn JT, Alderman MH: Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. Pediatr Nephrol 2005; 20: 961–966.
7. Litwin M, Feber J, Niemirska A et al.: Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. Pediatr Nephrol 2016; 31: 185–194.
8. Bautista LE: Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. J Hum Hypertens 2003; 17: 223–230.
9. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF et al.: Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. Clin Chim Acta 2012; 413: 656–662.
10. Cui N, Hu M, Khalil RA: Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. Prog Mol Biol Transl Sci 2017; 147: 1–73.
11. Wang M, Jiang L, Monticone RE et al.: Proinflammation: the key to arterial aging. Trends Endocrinol Metab 2014; 25: 72–79.
12. Wang M, Zhang J, Telljohann R et al.: Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure. Hypertension 2012; 60: 459–466.
13. Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W et al.: Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. Circulation 2004; 110: 3480–3487.
14. Rajzer M, Wojciechowska W, Kameczura T et al.: The effect of antihypertensive treatment on arterial stiffness and serum concentration of selected matrix metalloproteinases. Arch Med Sci 2017; 13: 760–770.
15. Abdalvand A, Morton JS, Bourque SL et al.: Matrix metalloproteinase enhances big-endothelin-1 constriction in mesenteric vessels of pregnant rats with reduced uterine blood flow. Hypertension 2013; 61: 488–493.
16. Odenbach J, Wang X, Cooper S et al.: MMP-2 mediates angiotensin II-induced hypertension under the transcriptional control of MMP-7 and TACE. Hypertension 2011; 57: 123–130.
17. Rodrigues SF, Tran ED, Fortes ZB et al.: Matrix metalloproteinases cleave the β_2-adrenergic receptor in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: H25–H35.
18. Fernandez-Patron C, Stewart KG, Zhang Y et al.: Vascular matrix metalloproteinase-2-dependent cleavage of calcitonin gene-related peptide promotes vasoconstriction. Circ Res 2000; 87: 670–676.
19. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD et al.: Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Am J Hypertens 2004; 17: 764–769.
20. Tan J, Hua Q, Xing X et al.: Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2007; 30: 959–963.
21. Onal IK, Altun B, Onal ED et al.: Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment. Eur J Intern Med 2009; 20: 369–372.
22. Derosa G, D'Angelo A, Ciccarelli L et al.: Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. Endothelium 2006; 13: 227–231.
23. Wang X, Han W, Han L et al.: Levels of serum sST2, MMP-3, and Gal-3 in patients with essential hypertension and their correlation with left ventricular hypertrophy. Evid Based Complement Alternat Med 2021; 2021: 7262776.
24. Niemirska A, Litwin M, Trojanek J et al.: Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension. J Hypertens 2016; 34: 1815–1822.
25. Martinez-Aguayo A, Campino C, Baudrand R et al.: Cortisol/cortisone ratio and matrix metalloproteinase-9 activity are associated with pediatric primary hypertension. J Hypertens 2016; 34: 1808–1814.
26. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al.: 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016; 34: 1887–1920.
27. Kułaga Z, Litwin M, Grajda A et al.; OLAF Study Group: Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. J Hypertens 2012; 30: 1942–1954.
28. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al.: New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 629–637.
29. Nagareddy PR, Rajput PS, Vasudevan H et al.: Inhibition of matrix metalloproteinase-2 improves endothelial function and prevents hypertension in insulin-resistant rats. Br J Pharmacol 2012; 165: 705–715.
30. Glowińska-Olszewska B, Urban M, Florys B: [Selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) in obese children and adolescents]. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw 2006; 12: 179–183.

DOI: 10.15557/PiMR.2022.0051