

Πρωτότυπες εργασίες

Ο ρόλος της σεροτονίνης στην αρτηριακή υπέρταση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη

Περίληψη

Σ. Αντωνίου
Ε. Μαλακά
Δ. Συρεγγέλας
Σ. Τουρτούρης
Α. Δημητριάδης

Η σεροτονίνη (5-HT) απελευθερώνεται κυρίως από τα αιμοπετάλια και μεταβολίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε 5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ (5-HIAA) που αποβάλλεται στο σύνολό του με τα ούρα. Η ελεύθερη στο πλάσμα 5-HT, συνεπώς και το 5-HIAA των ούρων, θα αναμενόταν αυξημένη σε διαβητικούς με τη γνωστή υπερευαισθησία των αιμοπεταλίων τους. Μετρήθηκε με FPLA η 24ωρη απέκκριση του 5-HIAA σε 9 υγιή άτομα και 11 με σακχαρώδη διαβήτη συγκρίσιμης ηλικίας και φύλου. Δεν υπήρχαν διαφορές στην απέκκριση του 5-HIAA (mg/24ωρο) μεταξύ υγιών και διαβητικών ($4,49 \pm 1,87$ προς $4,21 \pm 1,46$) ούτε μεταξύ ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο και μη σακχαρώδη διαβήτη, ούτε μεταξύ διαβητικών γυναικών και ανδρών. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ 5-HIAA και συστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο στους υγιείς ($r = 0,554$, $p = NS$), όσο και στους διαβητικούς ($r = 0,638$, $p < 0,05$). Φαίνεται ότι η 5-HT, που ενοχοποιείται για την αρτηριακή υπέρταση κυρίως των ηλικιωμένων, συμβάλλει σημαντικά και στην παθογένεια της υπέρτασης που συνοδεύει το σακχαρώδη διαβήτη.

Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) είναι μια αγγειοδραστική αμίνη που θεωρείται ότι παίζει ρόλο σε αρκετά αγγειακά νοσήματα όπως η αρτηριακή υπέρταση, η περιφερική αγγειακή νόσος, η αθηροσκλήρυνση, η θρόμβωση και η ημικρανία^{1,2}.

Η 5-HT που κυκλοφορεί στο πλάσμα συντίθεται στα αργυρόφιλα κύτταρα του εντέρου απ' όπου απελευθερώνεται στην κυκλοφορία^{1,3}. Σχεδόν όλη η ελεύθερη 5-HT αποδομείται ταχύτατα κυρίως από το ήπαρ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων σε 5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ (5-HIAA), που αποβάλλεται στο σύνολό του με τα ούρα. Η περίσσεια της 5-HT προσλαμβάνεται και αποθηκεύεται στα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων έτσι ώστε τελικά η κύρια πηγή της 5-HT στο πλάσμα να είναι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια που απελευθερώνουν την αμίνη σε περιοχές αγγειακής βλάβης^{1,3}.

Αναφέρεται ότι οι αθηροσκληρωτικές αρτηρίες είναι πιο ευαίσθητες στην αγγειοσυσπαστική δράση της 5-HT που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια⁴. Αυτό θα

μπορούσε να είναι ιδιαίτερης σημασίας στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης των διαβητικών ασθενών με τη γνωστή αγγειοπάθειά τους και την υπερευαισθησία των αιμοπεταλίων^{5,6}.

Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να διερευνηθεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του 5-ΗΙΑΑ των ούρων, ως εμμέσου δείκτη των επιπέδων της 5-ΗΤ στο πλάσμα, και της αρτηριακής πίεσης σε διαβητικούς ασθενείς.

Υλικό - Μέθοδοι

Στη μελέτη περιλαμβάνονται 11 διαβητικοί ασθενείς (6 ινσουλινοθεραπευόμενοι και 5 με αντιδιαβητικά δισκία), 6 γυναίκες και 5 άνδρες, μέσης ηλικίας 57 χρόνων (43-63 χρ.) καθώς και 9 υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου), 7 γυναίκες και 2 άνδρες, μέσης ηλικίας 54,5 χρόνων (41-63 χρ.). Με βάση ειδικό πρωτόκολλο, τα άτομα ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 χρόνων, δεν είχαν νεφρική ανεπάρκεια και δεν έπαιρναν φάρμακα εκτός από ινσουλίνη ή υπογλυκαιμικά δισκία. Επιπλέον, απαγορεύτηκε το λιγότερο για ένα τριήμερο η πρόσληψη τροφών (μπανάνες, ντομάτες κ.α.) που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη μέτρηση του 5-ΗΙΑΑ. Η ημέρα μελέτης άρχιζε στις 8 το πρωί με έναρξη συλλογής ούρων, προσδιορισμό σακχάρου αίματος και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση, σε 3 στιγμιότυπα με μεσοδιαστήματα 5 λεπτών. Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η τρίτη μέτρηση. Με την ολοκλήρωση της 24ωρης συλλογής ούρων, δείγμα 10 ml ούρων οξινοποιούταν με διάλυμα HCl 6/N έως pH 1,5-3,5 και αποθηκευόταν σε θερμοκρασία 4° C μέχρι να χρησιμοποιηθεί. Η μέτρηση του 5-ΗΙΑΑ στα δείγματα γινόταν με TDx-5ΗΙΑΑ Kit ούρων (Abbott Lab, Diagnostics Division, Iring, Texas). Το σύστημα αναλυτού TDx χρησιμοποιεί την τεχνική FPIA (fluorescence polarisation immunoassay).

Ένα πιθανό τεχνικό σφάλμα, εξαιτίας της γλυκοζουρίας, στη μέτρηση του 5-ΗΙΑΑ, αποκλείστηκε με δοκιμές σε προηγούμενη μελέτη μας⁷ σύμφωνα με την οποία η παρουσία γλυκόζης έως και 4 gr/dl στο υπό μελέτη διάλυμα δεν επηρεάζει τη μέτρηση του 5-ΗΙΑΑ.

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t για μη ζεύγη παρατηρήσεων (unpaired t-test) και ο παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης (r) κατά Pearson (correlation coefficient).

Αποτελέσματα

Οι διαβητικοί ασθενείς είχαν οριακά ($p = 0,05$) υψηλότερη ΣΑΠ ($M \pm SD$: 144 ± 12 , διακύμανση: 120-160) από τους μάρτυρες ($M \pm SD$: 134 ± 12 , διακύμανση: 120-150) ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στο ύψος της ΔΑΠ (84 ± 5 προς 80 ± 9).

Από τα αποτελέσματα δε διαπιστώθηκε διαφορά στην απέκκριση του 5-ΗΙΑΑ μεταξύ ομάδας ελέγχου και ομάδας διαβητικών ασθενών ($4,49 \pm 1,87$ mg/24ωρο προς $4,21 \pm 1,46$), ούτε μεταξύ ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο και μη σακχαρώδη διαβήτη, ούτε μεταξύ διαβητικών γυναικών και ανδρών. Μια υποομάδα 6 διαβητικών με συστολική αρτηριακή υπέρταση ίση ή μεγαλύτερη από 150 mmHg είχε σημαντικά μεγαλύτερη απέκκριση 5-ΗΙΑΑ απ' ότι οι υπόλοιποι 5 διαβητικοί με ΣΑΠ μικρότερη από 140 mmHg ($5,30 \pm 1,25$ έναντι $2,91 \pm 0,98$ mg/24ωρο, $t = 3,46$, $p = 0,01$). Οι δύο αυτές υποομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς το φύλο (άνδρες/γυναίκες 2/4 έναντι 3/2) και τη μέση ηλικία (59 έναντι 54,6 χρόνων).

Στον πίνακα 1 φαίνεται ο συντελεστής συσχέτισης (r) του 5 ΗΙΑΑ με άλλες παραμέτρους. Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ 5-ΗΙΑΑ και ΣΑΠ τόσο στους υγιείς όσο - μάλιστα στατιστικά σημαντική - και στους διαβητικούς (Εικ. 1).

Συζήτηση

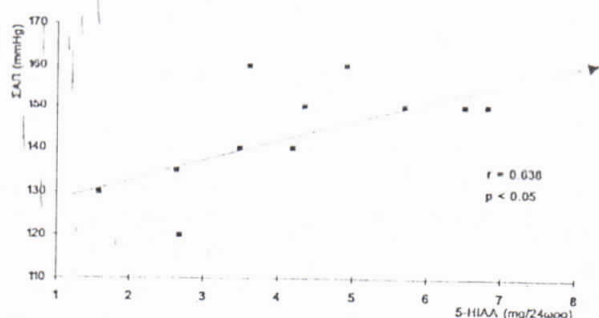
Η 5-ΗΤ έχει ποικίλες φαρμακολογικές ιδιότητες που εξαρτώνται από το είδος των σεροτονινεργικών υποδοχέων που είναι κυρίως οι 5-ΗΤ1, 5-ΗΤ2 και 5-ΗΤ3-υποδοχείς με τους υποτύπους τους².

Η 5-ΗΤ θεωρείται ότι παρεμβαίνει στην πα-

Πίνακας 1. Συντελεστής συσχέτισης (r) των επιπέδων 5-ΗΙΑΑ ούρων με άλλες παραμέτρους

	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα διαβητικών
Ηλικία	-0.179	0.464
Σάκχαρο αίματος	-0.560	-0.087
Συστολική ΑΠ	0.544	0.639*
Διαστολική ΑΠ	0.396	-0.028

* $p < 0,05$



Εικ. 1. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του 5-ΗΙΑΑ στα ούρα και της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ).

θογένεια της αρτηριακής υπέρτασης με ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων τόσο στο τοίχωμα των αγγείων όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα⁸. Η δράση στα αγγεία είναι αγγειοσυσπαστική είτε άμεση με ενεργοποίηση των 5-HT₂ υποδοχέων των λείων μυϊκών τριβών των αγγείων είτε έμμεση με ενίσχυση των αγγειοσυσπαστικών δράσεων άλλων νευροχημικών διαμεσολαβητών, όπως της αδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II, ισταμίνης, προσταγλανδίνης F_{2a} και θρομβοξάνης A₂¹. Η αγγειοσύσπαση είναι περισσότερο έκδηλη σε απουσία των ενδοθηλίου των αγγείων. Γενικότερα οι δράσεις της 5-HT στα αγγεία μπορεί να είναι εντονότερες σε καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η αρτηριακή υπέρταση και η αθηροσκλήρυνση, δηλαδή πρακτικά σε άτομα μεγάλης ηλικίας¹. Πειραματικά δεδομένα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η 5-HT προκαλεί διαστολή φυσιολογικών αρτηριών και σύσπαση απενδοθηλιωμένων αρτηριών^{4,9}. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η 5-HT επηρεάζει τελικά την αρτηριακή πίεση φαίνονται αρκετά σύνθετοι εξαιτίας της διαφορετικής αποστολής των διαφόρων τύπων υποδοχέων αλλά και της παρουσίας ενός άθικτου ή μη ενδοθηλίου. Γενικά, η 5-HT οδηγεί σε μια τριφασική απάντηση της αρτηριακής πίεσης, που αποτελείται από αρχική αιφνίδια υπόταση από διέγερση των 5-HT₃ υποδοχέων, ακολουθεί μέτρια υπέρταση (διαμέσου των 5-HT₂ υποδοχέων) και τελικά μια μακράς διάρκειας υπόταση από ενεργοποίηση των 5-HT₁ υποδοχέων⁸.

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται πολύ συχνά από αρτηριακή υπέρταση στην παθογένεια της οποίας φαίνεται να συμμετέχουν πολλαπλοί παράγοντες¹⁰. Η σεροτονίνη θα μπορούσε να παίζει κάποιο ρόλο αφού οι διαβητικοί ασθενείς με τη γνωστή υπερευαισθησία των αιμοπεταλίων τους⁶ και την αγγειοπάθειά τους⁵ θα αναμενόταν

να έχουν τόσο αυξημένη απελευθέρωση 5HT όσο και πιο ευαίσθητα αγγεία στη δράση της αμίνης. Αν και δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην απέκκριση του 5-HIAA μεταξύ υγιών και διαβητικών, η μελέτη μας παρέχει ενδείξεις για πιθανό ρόλο της αιμοπεταλιακής 5-HT στη συστολική αρτηριακή πίεση των διαβητικών αφού στους διαβητικούς που μελετήθηκαν ήταν τόσο υψηλότερη όσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα του 5-HIAA στα ούρα. Το 5-HIAA που είναι ο κύριος τελικός μεταβολίτης της 5-HT αποβάλλεται στο σύνολό του με τα ούρα και θεωρείται ότι αντανακλά τα επίπεδα της ελεύθερης 5-HT που κυκλοφορεί στο πλάσμα^{1,3}. Ωστόσο, τα επίπεδα του 5-υδροξυινδολοξικού οξέος των ούρων δε μας πληροφορούν για την ακεραιότητα ή όχι του ενδοθηλίου των αγγείων και κατά συνέπεια τη συμπεριφορά των 5-HT υποδοχέων.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι η 5-HT επηρεάζει την αρτηριακή πίεση των διαβητικών. Ωστόσο, πειραματικές μελέτες με κετανσερίνη, ένα εκλεκτικό ανταγωνιστή των 5-HT₂ υποδοχέων, δεν έδειξαν σημαντικότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης των διαβητικών απ' ό,τι των μη διαβητικών υπέρτασικών^{11,12}. Η δυσαρμονία αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στο μικρό αριθμό ασθενών που μελετήθηκαν. Ακόμη θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν τόσο η πολυπαραγοντική παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης στο σακχαρώδη διαβήτη όσο και ο διαφορετικός βαθμός αγγειοπάθειας των ασθενών.

Περισσότερη έρευνα με ανταγωνιστές των 5-HT₂ υποδοχέων σε αμιγή πληθυσμό διαβητικών με εγκαταστημένη αγγειοπάθεια θα είχε ενδιαφέρον.

Summary

Antonίου S, Malaka E, Syreggelas D, Tourtouris S, Dimitriadis A. Blood pressure and serotonin in diabetic patients. Hellen Diabetol Chron 1995; 1: 59-62.

In diabetes, activated platelets and angiopathy could favorise serotonin contribution in hypertension pathogenesis. Urine excretion of 5-HIAA, the main metabolite of 5-HT, was determined by FPIA in 11 diabetes (D) and 9 controls (C). There was no differences in excretion of 5-HIAA between D and C, IDDM and NIDDM, males and females. A good correlation

between 5-HIAA and systolic blood pressure ($r = 0,638$, $p < 0,05$) was found in diabetics. It seems that 5-HT may contribute to systolic blood pressure.

Βιβλιογραφία

1. *Verbeuren TJ.* The distribution and biochemistry of 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system. In: Saxena PR, Wallis DI, Wouters W, Bevan P, eds. Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1990: 3-13.
2. *Cohen ML.* Receptors for 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system. In: Saxena PR, Wallis DK, Wouters W, Bevan P, eds. Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1990: 295-302.
3. *Oates JA.* Carcinoid Syndrome. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Auckland: Mc Graw-Hill 1983: 825-8.
4. *Van Nueten JM, Janssens WJ, Janssen PA.* Altered responses to 5-hydroxytryptamine in hypertension and other cardiovascular disorders. In: Saxena PR, Wallis DI, Wouters W, Bevan P, eds. Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1990: 303-10.
5. *Barnett AH.* Pathogenesis of diabetic microangiopathy: an overview. *Am J Med* 1991; 90 (suppl 6A): 67-73.
6. *Mustard JF, Packham MA.* Platelets and diabetes mellitus (editorial retrospective). *N Engl J Med* 1984; 311: 665-7.
7. *Dimitriadis A, Antoniou S, Malaka E.* Serotonin in the control of blood pressure and ultrafiltration in CAPD. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1990; 6: 220-3.
8. *Saxena PR.* 5-hydroxytryptamine receptor antagonists as antihypertensive drugs. In: Saxena PR, Wallis DI, Wouters W, Bevan P, eds. Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1990: 311-8.
9. *Vanhoutte PM.* The endothelium and the role of 5-hydroxytryptamine in vascular disease. In: Saxena PR, Wallis DI, Wouters W, Bevan P, eds. Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1990: 379-89.
10. *Ferriss JB.* The cause of raised blood pressure in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *J Human Hypertens* 1991; 5: 245-54.
11. *Waser M, Ziegler WH, Beretta-Piccolic.* Mechanism of action of Ketanserin: studies of cardiovascular reactivity in essential and diabetes-associated hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 471-9.
12. *Tooke JE, Williams SA.* An evaluation of ketanserin therapy for the hypertensive diabetic patients. *J Hypertens* 1989; 7 (suppl 6): 318-9.