

# Plasma endothelin in unstable angina pectoris

## Osocza endotelina w niestabilnej dławicy piersiowej

Maria Kotschy<sup>1</sup>, Ewa Grabarczyk<sup>1</sup>, Teresa Wodyńska<sup>2</sup>, Daniel Kotschy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology Ludwig Rydygier Medical University, Bydgoszcz, Poland; <sup>2</sup>Department of Cardiology and Internal Diseases Ludwig Rydygier Medical University, Bydgoszcz, Poland (<sup>1</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii AM im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy; <sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych AM im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy)

### Abstract

**Background.** Endothelin (ET) is a potent vasoconstrictor isolated from vascular endothelial cells. The main biological role of ET depends on regulation of vascular tone, blood flow and vascular growth. The aim of our study was to determine ET concentration in unstable angina patients' plasma.

**Material and methods.** The examined group consisted of 53 patients with unstabled angina, 35 men and 18 women, aged 38 to 78 mean  $64.9 \pm 10.1$  years. Eleven healthy volunteers formed the control group (7 men and 4 women in the age 35 to 63, mean  $50.1 \pm 9.0$  years). ET was determined with ELISA using Biomedica set.

**Results.** In the plasma of patients with unstable angina, compared with the controls, a statistically significant increased ET-concentration was observed with a large dispersion of values from 0.0 to 11.89 fmol/ml. Also patients with coexisting diabetes type 2 exhibit a significantly higher ET concentration than patients without diabetes. Arterial hypertension and smoking have no influence on ET concentration in patients with unstable angina.

**Conclusion.** Endothelin responsible for vasoconstriction can play an important role in the pathogenesis of coronary artery disease.

**Key words:** endothelin, unstable angina pectoris

### Streszczenie

**Wstęp.** Endotelina (ET) jest polipeptydem silnie kurczącym naczynia, wyizolowanym z komórek śródbłonna naczyń. Biologiczna rola ET polega przede wszystkim na regulacji: napięcia ściany naczyniowej, przepływu krwi i proliferacji naczyń. Celem pracy była ocena stężenia ET w osoczu krwi chorych na niestabilną dławicę piersiową.

**Material i metody.** Badaniami objęto 53 chorych na niestabilną dławicę piersiową, w tym 35 mężczyzn i 18 kobiet w wieku 38–78 lat (średnia wieku  $64,9 \pm 10,1$  roku). Grupę kontrolną stanowiło 11 zdrowych ochotników (7 mężczyzn i 4 kobiety, w wieku 35–63 lat; średnia wieku  $50,1 \pm 9,0$  lat). Stężenie ET określano metodą ELISA przy użyciu zestawu Biomedica.

**Wyniki.** W osoczu chorych na niestabilną dławicę w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie wyższe stężenie ET, jednak z dużą rozbieżnością wartości — od 0,00 do 11,89 fmol/ml. Także u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą typu 2 stwierdzono istotnie większe stężenia ET w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Natomiast współistniejące nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu nie wpływały na stężenie ET u chorych na niestabilną dławicę piersiową.

**Wniosek.** Endotelina odpowiedzialna za skurcz naczyń może pełnić ważną rolę w patogenezie choroby wieńcowej.

**Słowa kluczowe:** endotelina, niestabilna dławica piersiowa

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Prof. dr hab. med. Maria Kotschy, Katedra i Zakład Patofizjologii AM, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, Poland  
tel: +48 (0 52) 585 35 91, fax: +48 (0 52) 585 35 95

## Introduction

Endothelin (ET) is a potent vasoconstrictor described in 1985 by Hickey et al. [1] and isolated from cultured porcine aortic endothelial cells in 1988 by Yanagisawa et al. [2]. Then two additional isoforms of ET: endothelin 2 and endothelin 3 have been purified. All three endothelins are composed of 21 amino acids with two intra-chain disulfide bridges. The closest structural similarity to ET-1 exhibits ET-2 differing only by 2 amino acids residues, while ET-3 differs by 6 amino acids. The three peptides come from preproendothelin, a polypeptide consisted of 203 residues. Polypeptide composed of 38 amino acid residues is termed "Big endothelin". Big ET (1–38) is converted cytoplasmically into ET-1 (1–21) by the proteolytic action of a membrane bound metalloproteinase — endothelin converting enzyme (ECE). The cleavage of a c-terminal fragment (22–38) of Big ET increases 140 fold the vasoconstrictor activity of ET-1 [3]. The half-life time of ET-1 in plasma is less than one minute where as that of Big ET is much slower [4]. Endothelin was observed also in different tissues: lung, kidney, brain, hypophysis, peripheral endocrine glands and placenta [5]. But the vascular endothelium is the best source of ET-1 *in vivo* [2]. The peptide interacts in an autocrine/paracrine manner with A and B-ET receptors found in numerous cells including smooth muscles in arteries and veins, monocytes and fibroblasts [6]. The biological, biochemical and pathophysiological role of endothelins in healthy individuals and different diseases especially in cardiovascular conditions were described in some reports [5, 7, 8]. The aim of our work was to determine endothelin concentration in plasma of patients with unstable angina pectoris.

## Material and methods

The examined group consists of 53 patients with unstable angina pectoris aged from 38 to 78 years, mean  $64.9 \pm 10.1$  years. The patients (35 men and 18 women) were hospitalized in the Department of Cardiology and Internal Diseases of L. Rydygier Medical University in Bydgoszcz. The diagnosis was established on medical history, physical examination and resting EKG. Three patients had hypercholesterolemia, 26 — arterial hypertension, 8 were diabetics type 2 and 21 smokers. The patients with arterial hypertension were generally treated with  $\beta$ -blockers and convertase-inhibitors, diabetics with derivatives of sulphonyl-urea. Eleven healthy volunteers (7 men and 4 women) aged 35 to 63 mean  $50.1 \pm 9.0$  years form the control group. Venous blood was drawn to EDTA after admission to hospital before application of any treatment. Endothelin was determined in plasma of EDTA blood with immuno-

## Wstęp

Endotelina (ET, *endothelin*) jest polipeptydem silnie kurczącym naczynia, wykrytym w 1985 roku przez Hickey i wsp. [1], a wyizolowanym z hodowli komórek śródbłonka aorty świni w 1988 roku przez Yanagisawę i wsp. [2]. Dotychczas zidentyfikowano trzy rodzaje endoteliny: endotelinę 1 (ET-1), endotelinę 2 (ET-2) i endotelinę 3 (ET-3). Składają się one z 21 aminokwasów z dwoma wewnątrzłańcuchowymi dwusiarczkowymi mostkami. Największe podobieństwo strukturalne do ET-1 wykazuje ET-2, różniąc się zaledwie 2 resztami aminokwasowymi, podczas gdy ET-3 — 6 resztami aminokwasowymi [3]. Endoteliny powstają w następstwie proteolizy z „preproendoteliny”, polipeptydu złożonego z 203 reszt aminokwasowych. Polipeptyd zawierający 38 reszt aminokwasowych, zwany *Big endothelin* — dużą endoteliną, w cytoplazmie komórkowej ulega konwersji do ET-1 przy udziale związanej z błoną komórkową metaloproteiny zwanej enzymem konwertującym endotelinę (ECE, *endothelin converting enzyme*). Odszczepienie c-końcowego fragmentu (22–38) od *Big ET* zwiększa ok. 140 razy aktywność wazokonstrykcyjną ET-1 [3]. Okres półtrwania w osoczu ET-1 jest krótszy niż 1 min, podczas gdy w wypadku *Big ET* jest dużo wolniejszy [4]. Endoteliny występują w wielu różnych tkankach, m.in. w płucach, nerkach, mózgowiu, przysadce, innych obwodowych gruczołach wewnątrzwydzielniczych i łożysku [5]. Jednak śródbłonek naczyń jest najistotniejszym źródłem ET-1 *in vivo* [2]. Peptydy te reagują w sposób auto- lub parakryny ze swoistymi receptorami określanymi jako A i B-ET, które występują na różnych komórkach, włączając mięśnie gładkie tętnic, żył, monocyty i fibroblasty [6]. Biologiczną, biochemiczną i patofizjologiczną rolę endoteliny u osób zdrowych i w przebiegu różnych schorzeń, szczególnie układu sercowo-naczyniowego, opisano w kilku publikacjach [5, 7, 8]. Celem pracy była ocena stężenia ET w osoczu krwi chorych na niestabilną dławicę piersiową.

## Materiał i metody

Przebadano 53 chorych na niestabilną dławicę piersiową w wieku 38–78 lat (średnia wieku  $64,9 \pm 10,1$  roku). Pacjentów (35 mężczyzn i 18 kobiet) hospitalizowano w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych AM w Bydgoszczy. Rozpoznanie ustalono na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i spoczynkowego EKG. U 3 chorych wykazano hipercholesterolemię, u 8 — cukrzycę typu 2, u 26 — nadciśnienie tętnicze. Wśród badanych 21 osób paliło tytoń. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym przyjmowali przede wszystkim  $\beta$ -bloker i inhibitory konwertazy, a chorzy na cukrzycę — pochodne sulfonilomocznika. Jedenastu zdrowych ochotników —

zymatic assay (ELISA) with Biomedica set, which does not differentiate the endothelins and beside ET-1 were estimated also present in plasma ET-2 and ET-3. The plasma samples were frozen in 70°C but not longer than three months. The range of ET concentration in plasma of our control group was 0.00 to 0.47 fmol/ml (Me: 0.00; Q<sub>1</sub>: 0.00; Q<sub>3</sub>: 0.25). The concentration was in agreement with the reference values 0.2–0.7 fmol/ml [5].

For statistic evaluation, the program "Statistica for Windows of Stat-Soft and Shapiro Wilkinson test were performed. The significance of differences among compared groups (p) was estimated with U-Mann-Whitney test. The distribution of the values was abnormal. The results were expressed in Mediana (Me) and inferior (Q<sub>1</sub>) and superior (Q<sub>3</sub>) quartiles. P ≤ 0,05 was considered as significant. For this research, we obtained the agreement of Ethics Committee of Medical University in Bydgoszcz.

## Results

Our results connected with the estimation of ET in the plasma of patients with unstable angina pectoris are shown in two tables: Every table contain the number of patients in examined group (n), the concentration of ET expressed in Me and quartils (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>) and the significant level of differences between examined groups (P).

Table I shows the ET concentration in plasma of patients with unstable angina compared to controls. The concentration of ET in patients was very significant increased (P < 0,00003). Our control group consist only of 11 persons. In 7 of them ET could not be detected, and 4 exhibit very low ET concentrations (0.13–0.47 fmol/ml) which are not depended of age. The plasma concentra-

7 mężczyzn i 4 kobiety, w wieku 35–63 lat (średnia wieku 50,1 ± 9,0 lat) — tworzyły grupę kontrolną. Żyłną krew pobierano na kwas etyleno-diamino-czterooctowy (EDTA, *ethylenediamine tetraacetic acid*) po przyjęciu chorych do szpitala przed zastosowaniem leczenia. Endotelin oznaczano w osoczu metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) z zastosowaniem zestawu Biomedica, który nie różnicuje endotelin i oprócz ET-1 umożliwia oznaczanie ET-2 i ET-3 występujących w osoczu w niedużym stężeniu. Próbkę osocza zamrażano w temp. –70°C nie dłużej niż 3 miesiące. Stężenie ET w osoczu krwi grupy kontrolnej wynosiło 0,00–0,47 fmol/ml (Me: 0,00; Q<sub>1</sub>: 0,00; Q<sub>3</sub>: 0,25) i mieściło się w granicach 0,2–0,7 fmol/ml osocza normy podanej przez producenta testu [5].

Do oceny statystycznej użyto programu Statistica for Windows of Stat-Soft i testu Shapiro-Wilkinsona. Istotność różnic między porównywanymi grupami (p) oceniano przy użyciu testu U-Manna-Withneya. Z uwagi na nieprawidłowy rozkład wyniki wyrażono w medianie (Me) oraz dolnym (Q<sub>1</sub>) i górnym (Q<sub>3</sub>) kwartyli. Za istotną statystycznie przyjęto wartość p ≤ 0,05. Na przeprowadzenie badań wyraziła zgodę Komisja Etyki przy AM w Bydgoszczy.

## Wyniki

Wyniki badań przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu dotyczące oceny stężenia ET w osoczu chorych na niestabilną dławicę piersiową przedstawiono w 2 tabelach, zawierających liczebność badanych grup (n), stężenie osoczowej ET w postaci Me i kwartyli (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>) oraz poziom istotności różnic między badanymi grupami (p).

**Table I.** The concentration of endothelin [fmol/ml] in plasma of patients with unstable angina compared to controls and dependent of sex and age of patients

**Tabela I.** Stężenie endoteliny [fmol/ml] w osoczu chorych na niestabilną dławicę w porównaniu z grupą kontrolną oraz w zależności od płci i wieku pacjentów

	n	Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	p
Examined Badani	53	1.60	0.88	3.26	<b>0.000003</b>
Controls Grupa kontrolna	11	0.00	0.00	0.25	
Male Mężczyźni	35	1.51	0.71	3.44	0.3105
Female Kobiety	18	2.07	0.46	3.26	
Age ≤ 50 years Wiek ≤ 50 lat	11	2.06	1.31	5.44	0.5981
Age > 50 years Wiek > 50 lat	38	1.64	0.98	3.26	

n (number of patients) — liczba pacjentów; p (significant level of differences between examined groups) — poziom istotności różnic między badanymi grupami; Me — mediana; Q<sub>1</sub> (quartil inferior) — kwartyli dolny; Q<sub>3</sub> (quartil superior) — kwartyli górny

tions of ET in our control group were a little lower or among the reference values (0.2–0.7 fmol/ml) given by the author of the test [5]. Table I illustrates also the ET concentration in plasma of patients with unstable angina dependent of sex and age. The existing differences were not statistically significant in spite of the fact that ET concentrations were a little higher in women and patients aged under 50 than in men and patients older than 50 years.

Table II shows the ET concentration in the plasma of patients with unstable angina with some coexisting atherosclerotic risk factors; hypercholesterolemia, arterial hypertension, diabetes and smoking. Three patients with hypercholesterolemia have lower but not significant ET concentration compared to persons with normal lipid metabolism. Only in the plasma of 8 diabetics type 2 (compared to patients without diabetes) significant higher concentration of ET was observed ( $P < 0.038$ ). Probably for the difference is responsible hyperinsulinism appearing in diabetes type 2. Coexisting with unstable angina arterial hypertension and smoking have no influence on plasma ET concentration in patients with unstable angina.

## Discussion

The pathogenesis of atherosclerosis, which causes many forms of coronary heart disease is complicated. The presence of atherosclerotic plaque constricting artery or after its rupture exposes the vascular wall to inflammatory cells such as monocytes/macrophages and

W tabeli I przedstawiono stężenia ET w osoczu krwi chorych na niestabilną dławicę piersiową, w porównaniu z grupą kontrolną.

Stężenie ET u chorych było wysoce statystycznie istotnie podwyższone ( $p < 0,00003$ ). Należy jednak zaznaczyć, że grupa kontrolna była 5-krotnie mniejsza i średnio ok. 10 lat młodszą w porównaniu z grupą badaną. Aż u 7 z 11 osób z grupy kontrolnej nie wykazano obecności ET, a u pozostałych — stężenia ET były bardzo niskie: 0,13–0,47 fmol/ml, i nie zależały od wieku. Stężenia ET w grupie kontrolnej były nieco niższe lub mieściły się w granicach wartości referencyjnych (0,2–0,7 fmol/ml), niezależnych od wieku podanych przez producenta testu [5]. W tabeli I przedstawiono także osoczowe stężenie ET w zależności od płci i wieku chorych na niestabilną dławicę piersiową. Istniejące różnice nie były istotne statystycznie, mimo że stężenia ET były nieco wyższe u kobiet i chorych poniżej 50 rż. w porównaniu z mężczyznami i pacjentami w wieku powyżej 50 rż.

W tabeli II przedstawiono stężenie ET w osoczu krwi chorych na niestabilną dławicę piersiową zależnie od wybranych współistniejących czynników ryzyka miażdżycy: hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i palenia tytoniu. U 3 chorych z hipercholesterolemią wykazano nieco niższe, ale statystycznie nieistotne, stężenie osoczowej ET, w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki lipidowej. Tylko w osoczu 8 chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia ET w po-

**Table II.** Endothelin concentration in plasma of patients with unstable angina and some coexisting atherosclerotic risk factors

**Tabela II.** Stężenie endoteliny w osoczu krwi chorych na niestabilną dławicę piersiową z niektórymi czynnikami ryzyka miażdżycy tętnic

	n	Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	p
Total cholesterol > 200 mg/ml Podwyższone stężenie cholesterolu	3	1.84	0.46	2.14	0.1064
Total cholesterol < 200 mg/ml Prawidłowe stężenie cholesterolu	21	2.54	1.16	5.44	
Arterial hypertension Nadciśnienie tętnicze	26	1.60	1.06	6.04	0.2604
Without hypertension Bez nadciśnienia	26	1.61	0.65	2.54	
Diabetes type 2 Cukrzyca typu 2	8	3.27	2.03	7.04	<b>0.0376</b>
Without diabetes Bez cukrzycy	44	1.53	0.77	3.09	
Smoking Palący tytoń	21	1.70	1.06	3.26	0.4080
Non smoking Niepalący tytoniu	32	1.59	0.67	3.36	

n (number of patients) — liczba pacjentów; p (significant level of differences between examined groups) — poziom istotności różnic między badanymi grupami; Me — mediana; Q<sub>1</sub> (quartil inferior) — kwartył dolny; Q<sub>3</sub> (quartil superior) — kwartył górny

polynuclear leukocytes, can also cause thrombin generation. Also aggregated platelets release vasoactive substance and increase coronary reactivity to vasoconstrictor stimuli [9]. Endothelin (ET) is the most potent endogenous vasoconstrictor. Among three isoforms (ET-1, ET-2, ET-3) ET-1 is the major polipeptide produced not only by endothelial cells but also found in monocytes/macrophages, leucocytes [3, 10] and in epicardial mesothelial cells [11]. Endothelin has been shown to evoke a variety of effects in the cardiovascular system including systemic and local coronary vasoconstriction, pulmonary vasodilatation and positive inotropic and chronotropic actions of the heart [12–14]. The current study demonstrates that plasma concentration of ET is significantly increased in patients with unstable angina pectoris compared with healthy volunteers. Our results are in agreement with previous observed findings of other authors [10, 15, 16]. Among our patients with unstable angina 8 persons had coexisting diabetes type 2. These patients had also significant increased ET concentration compared with patients with normal carbohydrate metabolism. Our results on coexisting diabetes type 2 agree with the observation of Donatelli et al. [17], who in 1996 described increased ET concentration in diabetics type 2 with ischaemic heart disease. In 1995 Terri et al. [18] observed that insulin stimulates ET-1 secretion from human endothelial cells. In our examined patients we have not observed any influence of coexisting arterial hypertension and smoking on ET concentration in unstable angina pectoris. In 2002 Erkan et al. [19] described the role of ET-1, nitric oxide and inflammatory cytokins on blood pressure regulation in hemodialysed patients. In 1996 Noll et al. [21] suggest that the activation of sympathetic nervous system and mental stress can increase ET-level.

Higher ET levels were also obtained in stable angina, myocardial infarction, chronic heart failure, patients undergoing coronary bypass grafting, during reperfusion of ischemic myocardium and in other diseases [22–24]. Several studies have shown increased level of Big ET, in patients with stable and unstable angina [14, 25]. The results of plasma ET concentration in stable and unstable angina are controversial. Both increased and decreased ET concentration were described [14, 25]. Lockowand et al. [14] concluded that decreased ET-level in unstable angina can be associated with an increased metabolism of ET-1. In our further examinations we demonstrated a little higher but not significant ET concentration in females and in patients under the age of 50 years compared to males and older patients over 50 years. In the literature we have not found such findings. In three our patients with hypercholesterolemia

równaniu z pacjentami bez cukrzycy ( $p < 0,038$ ). Prawdopodobnie za tę różnicę odpowiada hiperinsulinizm występujący w cukrzycy typu 2. W pozostałych grupach pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka miażdżycy, takimi jak nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu, nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w osoczowym stężeniu ET.

## Dyskusja

Patogeneza miażdżycy tętnic powodującej różne postaci choroby wieńcowej jest skomplikowana. Obecność blaszki miażdżycowej zwęża tętnicę, a jej uszkodzenie ekspozuje ścianę naczynia na działanie komórek zapalnych, takich jak monocyty (makrofagi) i leukocyty, prowadząc w efekcie do powstania zakrzepu. Także agregaty płytkowe uwalniają różne substancje wazoaktywne i zwiększają reaktywność tętnicy wieńcowej na bodźce naczyniozwężające [9].

Endotelina jest najsilniejszym endogennym czynnikiem zwężającym naczynia. Wśród trzech znanych postaci (ET-1, ET-2, ET-3) ET-1 jest głównym polipeptidem syntetyzowanym nie tylko przez komórki śródbłonna naczyni, lecz znajdującym się także w monocytach, makrofagach i leukocytach [3, 10] oraz komórkach mezotelialnych epikardium [11]. Wykazano, że ET wywołuje w układzie naczyniowo-sercowym wiele różnych efektów, powodując układowe i lokalne zwężenie tętnic, rozszerzenie naczyń płucnych oraz wykazuje dodatnie inotropowe i chronotropowe działanie na serce [12–14]. Badania przeprowadzone przez autorów niniejszego artykułu wykazały, że osoczowa ET jest istotnie wyższa u chorych na niestabilną dławicę piersiową w porównaniu z osobami zdrowymi, co potwierdza wcześniejsze obserwacje innych autorów [10, 15, 16]. Wśród zakwalifikowanych do badań pacjentów z niestabilną dławicą u 8 chorych występowała cukrzyca typu 2. U tych osób odnotowano również istotnie podwyższone stężenie osoczowej ET, w porównaniu z chorymi z prawidłową przemianą węglowodanową. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami Donatelli i wsp. [17], którzy również zanotowali wyższe stężenia ET u chorych na cukrzycę z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego. Natomiast w 1995 roku Terri i wsp. [18] stwierdzili, że insulina stymuluje wydzielanie ET z ludzkich komórek śródbłonna naczyń. W zaplanowanych badaniach nie wykazano, aby współistniejące nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu istotnie wpływało na osoczowe stężenie ET u chorych na niestabilną dławicę piersiową. W 2002 roku Erkan i wsp. [19] opisali wpływ ET-1, tlenu azotu i zapalnych cytokin na regulację ciśnienia tętniczego krwi u hemodializowanych chorych. Wiadomo także, że niektóre hormony podwyż-

the ET concentration was lower than in patients with normal lipid. In 1991 Martin-Nizard et al. [26] observed that modified low density lipoproteins activate human macrophage to secrete immunoreactive endothelin. In 2000 Cardillo et al. [27] observed in patients with hypercholesterolemia increased activity of ET.

It is difficult to exclude the role of ET in pathogenesis of hypertension. Among factors decreasing ET-synthesis are found nitric oxide, prostacyclin, bradykinin, natriuretic peptides and heparin. It is a new aspect of heparin action. Interesting are the results of Merkeley [28], who observed a suppression of intracardial ET concentration after application of a new antagonist of A and B receptors of endothelin.

In spite of many experiments and clinical observations especially in the field of cardiovascular diseases it can not be concluded that only endothelin is responsible for a rapid progression of atherosclerotic artery changes and the exacerbation of coronary heart disease suggested by Zouridakis et al. [29].

### Conclusions

1. In unstable angina pectoris compared to controls significant increased plasma endothelin concentration was observed.
2. In diabetes type 2 coexisting with unstable angina ET concentration was significant higher than in non diabetics.
3. Arterial hypertension and smoking had no influence on plasma ET-concentration in unstable angina pectoris.

### References

1. Hickey KA, Rubanyl G, Paul RJ, Highsmith RF (1985) Characterisation of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol*, 248: 550–555.
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cell. *Nature*, 332: 411–415.
3. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. (1989) The human endothelin family; three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 2863–2867.
4. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, et al. (1989) Increased plasma concentration of endothelin-1 and big endothelin 1 in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1: 1–5.
5. Biomedica: Endothelin next generation. Enzyme immunoassay for the quantitative determination of Endothelin (1–21) in biological fluids (1996). Biomedica Group, Wien, 23–39.
6. Holm P, Franco-Cereceda A (1996) Tissue concentration of endothelins and functional effects of endothelin-receptor activation in human arteries and veins. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 112: 264–272.

szające ciśnienie tętnicze, takie jak adrenalina, noradrenalina, wazopresyna i angiotensyna, a także inne substancje, pobudzają ekspresję genów kodujących syntezę ET-1 [20]. Noll i wsp. [21] zaobserwowali, że pobudzenie układu sympatycznego i stres mózgowy zwiększają we krwi stężenie ET.

Podwyższone stężenia ET opisano także w przypadku stabilnej dławicy piersiowej, w zawale serca, u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego, po reperfuzji niedokrwionego mięśnia, w prze-wlekłej niewydolności serca i innych chorobach, szczególnie układu sercowo-naczyniowego [22–24]. Kilku badaczy zaobserwowało u chorych na stabilną i niestabilną dławicę piersiową podwyższone stężenia Big ET (tzw. dużej ET) [14, 25]. Jednak wyniki badań dotyczących stężenia ET w stabilnej i niestabilnej dławicy są kontrowersyjne, opisano bowiem w obu postaciach obniżone i podwyższone stężenia ET [14, 25]. Lockowandt i wsp. [14] sądzą, że obniżone stężenia ET-1 w niestabilnej dławicy może wiązać się z jej szybszym metabolizmem.

W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu wśród chorych z niestabilną dławicą zwrócono uwagę na nieco wyższe, chociaż statystycznie nieistotne stężenia ET u kobiet i chorych w wieku poniżej 50 lat, w porównaniu z mężczyznami i populacją powyżej 50 rż. W dostępnym piśmiennictwie nie ma tego typu analizy. U 3 chorych z hipercholesterolemią stężenia ET były niższe niż u osób z prawidłową gospodarką lipidową. Jest to jednak za mała liczebnie grupa, aby wyciągnąć wiążące wnioski. W 1991 roku Martin-Nizard i wsp. [26] stwierdzili, że zmodyfikowane lipoproteiny małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) aktywują ludzkie makrofagi do wydzielania endoteliny. W 2000 roku Cardillo i wsp. [27] zaobserwowali podwyższone stężenie endoteliny w hipercholesterolemii.

Trudno zatem wykluczyć udział ET w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Do czynników hamujących syntezę ET należy tlenek azotu, prostacyklina, bradykinina, natriuretyczne peptydy oraz heparyna [8]. Jest to zatem nowy aspekt działania heparyny. Interesujące są badania przeprowadzone przez Merkeley [28], który uzyskał zmniejszenie stężenia wewnątrzsercowego ET przez zastosowanie antagonisty receptorów A i B endoteliny.

Mimo wielu badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych, szczególnie w chorobach układu sercowo-naczyniowego, nie można jednoznacznie stwierdzić, że wyłącznie endotelina odpowiada za szybką progresję zmian w naczyniach wieńcowych, co sugerują Zouridakis i wsp. [29].

7. Gaspardone A (2004) Endothelin: a new marker of risk of rapid coronary stenosis progression in patients with stable angina. *Eur Heart J*, 22: 1519–1529.
8. Myszka W (2001) Endotelina-I w chorobie niedokrwiennej serca. *Pol Merk Lek*, 11: 291–294.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesbro JH (1992) Mechanisms of disease: the pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 326: 242–250.
10. Zecher A, Goebel H, Schächinger V, Ihling C (1995) Tissue endothelin I immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. *Circulation*, 91: 941–947.
11. Eid H, Kuroski D, De Bold ML, Chen JH, De Bold AJ (1994) Epicardial mesothelial cells synthesize and release endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 24: 715–720.
12. Ferri C, De Marzio P, Desideri G et al. (1997) Plasma endothelin during transient acute myocardial ischaemia in men: effects of coronary revascularisation. *Eur J Clin Invest*, 27: 526–532.
13. Holm P, Franco-Cereceda A (1996) Tissue concentration of endothelin and functional effects of endothelin receptor activation in human arteries and veins. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112: 264–272.
14. Lockowandt U, Bjessmo S, Ivert T, Franco-Cereceda A (2002) Plasma level and vascular effects of endothelin and big endothelin in patients with stable and unstable angina pectoris undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardio-Thoracic Surgery*, 21: 218–223.
15. Wieczorek I, Fox K, Ludlam C, Hayenos W, Webb D (1993) Refractory unstable angina is associated with persistently elevated plasma level of endothelin. *J Am Coll Cardiol*, 21: 271.
16. Wojacek J, Kolar J, Lisy O, et al. (1999) Time Course of Endothelin-I Plasma level in Patients with Acute Coronary Syndrom. *Cardiology*, 91: 114–118.
17. Donatelli M, Hoffmann E, Collette J, et al. (1996) Circulating endothelin-I levels in type 2 diabetic patients with ischaemic heart disease. *Acta Diabetol*, 33: 246–248.
18. Terri C, Piccoli A, Pittoni V, et al. (1995) Insulin stimulates endothelin-I secretion from human endothelial cells and modulates its circulating level in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 829–835.
19. Erkan E, Devarajan P, Kashel F (2002) Role of nitric oxide, endothelin-I and inflammatory cytokines on blood pressure regulation in hemodialysis patients. *Am J Kidney-Dis*, 40: 76–81.
20. Gray GA (1995) Generation of endothelin. Molecular biology and pharmacology of the endothelins. Austin: RG Landes 13–32.
21. Noll G, Wenzel RR, Schneider M, et al. (1996) Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by

## Wnioski

1. U chorych na niestabilną dławicę piersiową stwierdzono istotnie podwyższone stężenie osoczowej endoteliny, w porównaniu z osobami zdrowymi.
2. U chorych na cukrzycę typu 2 współistniejącą z niestabilną dławicą piersiową obserwowano istotnie zwiększone osoczowe stężenie endoteliny, w porównaniu z osobami bez cukrzycy.
3. Nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu nie wpływały na stężenie osoczowej endoteliny w niestabilnej dławicy piersiowej.

Grant BW nr 10/99 AM w Bydgoszczy.

- 
- mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation*, 93: 866–869.
  22. Mc Murray JJ, Ray SG, Dargie HJ, Morton JJ (1992) Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation*, 85: 1374–1379.
  23. Ray SG, Mc Murray JJ, Morton JJ, Dargie HL (1992) Circulating endothelin in acute ischemic syndrome. *Br Heart J*, 67: 383–386.
  24. Maulilo N, Liu X, Subramanian R, Das DK (1992) Release of endothelin during reperfusion of ischemic myocardium. *Am J Cardiovasc Pathol*, 4: 133–144.
  25. Qui S, Theroux P, Marcie M, Solymiss BC (1993) Plasma endothelin-I level in stable and unstable angina. *Cardiology*, 82: 12–19.
  26. Martin-Nizard F, Houssaini HS, Lestavee-Delattre S, Duriez P, Fruchart JC (1991) Modified low density lipoproteins activate human macrophage to secrete immunoreactive endothelin. *FEBS Lett*, 293: 127–130.
  27. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, Tanza JA (2000) Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur Heart J*, 22: 1578–1584.
  28. Merkely A (2000) Bosentan B the mixed endothelin-A and B receptor antagonist suppresses intraprecardial endothelin-I induced ventricular arrhythmia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 36 (Suppl. 1): 5320–5322.
  29. Zouridakis EG, Schwartzman R, Garcia-Moll X, et al. (2001) Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur Heart J*, 22: 1578–1584.