

CATECOLAMINELE ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

I. Ilinescu, L. Bocănete, R. Bora

Catecolaminele, adrenalina (A) și noradrenalina (NA) sînt două amine presoare al căror rol important în reglarea presiunii arteriale a fost cu prisosința demonstrat de lucrările lui *von Euler, Holtz și Uvnas*.

Pentru a înțelege rolul acestor amine presoare în patogenia hipertensiunii arteriale, vom da pe scurt cîteva noțiuni cu privire la locul lor de formare, la biochimia și metabolismul, precum și anumite date despre căile lor de eliminare. Astăzi se cunosc trei locuri de formare a acestor amine presoare și anume: celulele cromafine medulo-suprarenale, celulele cromafine din ganglionii simpatici și terminațiile nervoase adrenergice și, în sfîrșit, după unii autori, la nivelul nucleilor din sistemul nervos central. S-a dovedit că în sistemul nervos central și mai ales în hipotalamus sînt depozitate cantități mari de NA cu toate că nu se știe sigur dacă NA se sintetizează in situ sau este numai stocată la aceste niveluri.

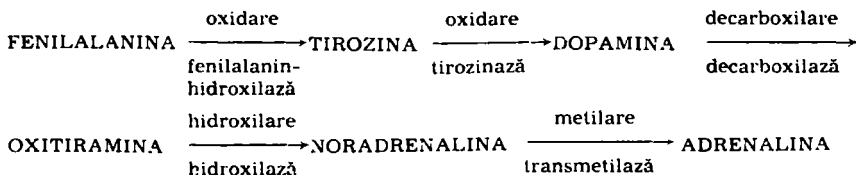
Pentru orientare redăm în tabelul nr. 1 valorile medii (în microgram/țesut uman proaspăt) ale NA și Dopaminei, după *Ehringer și Hornykiewicz* (8).

Biochimia, metabolismul și căile de eliminare ale catecolaminelor.

Medulosuprarenala umană secretă 80% A și 15% NA, iar izopropil adrenalina numai în urme. O importantă cantitate de NA este produsă la nivelul ganglionilor simpatici ai terminațiilor nervoase adrenergice și probabil la nivelul centrilor nervoși superiori (vezi tabelul nr. 1). Nivelul mediu al NA plasmatice este de 0,8 micrograme/litru, nivel ce nu se schimbă după adrenalectomie, în timp ce nivelul mediu al A este de 0,1 micrograme/litru, nivel care scade la 0 după îndepărtarea medularei suprarenalei (*Ganong, 2*). Acest fapt dovedește că NA circulantă provine atît din celulele cromafine medulare, cît și din ganglionii simpatici, din terminațiile nervoase adrenergice și foarte probabil din nucleii nervoși centrali.

Rezultă că A, găsită în alte țesuturi decît cel cromafin suprarenal, este mai de grabă absorbită din singele circulant decît sintetizată în țesuturile respective.

Na se formează în organism prin oxidarea, decarboxilarea și hidroxilarea fenilalaninei, care prin metilare trece în A. În schema de mai jos redăm procesul de sinteză a celor două amine presoare.



Sinteza acestor amine necesită prezența vitaminei C, a A.T.P.-ului și N.A.D. Decarboxilaza este enzima ce ocupă un loc central în sinteza N.A. În singe A circulă legată de proteinele plasmatice, iar NA mai mult sub formă liberă.

În organism, catecolaminele sînt transformate printr-un proces de metilare și oxidare în produși biologici inactivi. Enzima care catalizează procesul de metilare este catecol-O-metil transferaza (C.M.T.), iar oxidarea se face de monoaminoxidază (M. O.). Cea mai mare parte a catecolaminelor suferă mai întîi un proces de metilare, fiind transformate în meta-derivați (meta-adrenalină, respectiv meta-noradrenalină) care apoi sînt oxidați în acid vanil-mandelic (A.V.M.). Acesta este conjugat și eliminat sub formă de glicuronoderivat. După Zeller și Spector (13), catecolaminele eliberate la nivelul tesuturilor, sînt inactivate de M.O. în timp ce catecolaminele circulante sînt distruse de C.M.T.

La om A și NA se elimină în cantități mici sub formă liberă, cam 6 micrograme A și 30 micrograme NA, iar cea mai mare parte în jur de 700 micrograme pe zi, sub formă de A.V.M.

În tabelul nr. 2 redăm comparativ efectele fiziologice ale catecolaminelor:

Din literatura de specialitate se desprind o serie de aspecte mai puțin cunoscute privind rolul catecolaminelor în organism, aspecte pe care le sistematizăm succint mai jos.

Efecte asupra circulației renale, diurezei și eliminării de electroliți. În experiment acut pe animal s-a demonstrat că NA modifică fluxul plasmatic renal, filtrarea glomerulară, diureza și eliminarea de electroliți. În doze mici sub 10 gama NA produce prin blocarea secreției de A.D.H. (Antidiuretic hormon) diureză mare, efect ce dispare după hipofizectomie. Acest fapt a fost demonstrat de Piekford, care presupune că A și mai ales NA acționează asupra blocării A.D.H. fie competitiv, fie prin vasoconstricția vaselor ce irigă regiunea nucleilor supraoptici. În doze medii de 10—30 gama, catecolaminele produc de asemenea creșterea diurezei, atît prin blocarea de A.D.H., cît și prin vasoconstricția preponderentă pe arteriola eferentă glomerulară. În doze de peste 30 gama (doze hipertensive) catecolaminele scad fluxul renal, filtrarea glomerulară și diureza chiar în prezența blocării de A.D.H., fenomen demonstrat de Berliner și Davidson (6). În privința retenției de electroliți (în special sodiu), aceasta s-ar datora spasmului vaselor renale (arteriola aferentă și eferentă), produs de NA care determină prin intermediul reninei intrarea în funcțiune a sistemului presor renina-angiotensina-aldosteron. Totuși unii autori ca McSmythe, Nickel, Bradley, Papper (12) au arătat că eliminarea de electroliți Na-K este totdeauna scăzută, independent de participarea adrenocorticală. Efectul a fost demonstrat în experiment acut pe om, pe bolnavi cu boala Addison și la animal după adrenalectomie bilaterală. Rezultă deci că A și NA scad următorii parametri biologici renali: fluxul plasmatic, filtrarea glomerulară, clearance-ul de electroliți.

Efecte asupra peretelui vascular. S-a dovedit experimental, alît in vitro cît și in vivo, că perfuziile de catecolamine afectează conținutul în electroliți Na-K din musculatura netedă în general și a peretelui vascular în special. Pe mușchii uterin, pe fișii de perete vascular, ținute în mediu izotonic, adăugarea de A și NA la mediu duce la un eflux de K și un influx de Na din și în celulele musculare netede. Acest fenomen a fost confirmat in vivo de Daniel și colab. (7) care au infuzat NA la șobolani și după 2 minute de la începutul perfuziei au prelevat aorta animalului sacrificat, demonstrînd că în acest scurt interval de timp cantitatea de K din peretele arterial scade, în timp ce nivelul sodiului crește

Tabelul nr. 1.

Țesut	NA	Dopamina
Nucleul caudat	0,09	3,5
Putamen	0,12	3,7
Globul palid	0,15	0,5
Talamus	0,13	0,3
Hipotalamus	1,25	0,8
Mezencefal	0,12—0,46	0,4—0,9
Formația reticulată	0,28	0,6
Substanța cenușie din jurul ventricolului IV	0,35	0,6

Tabelul nr. 2.

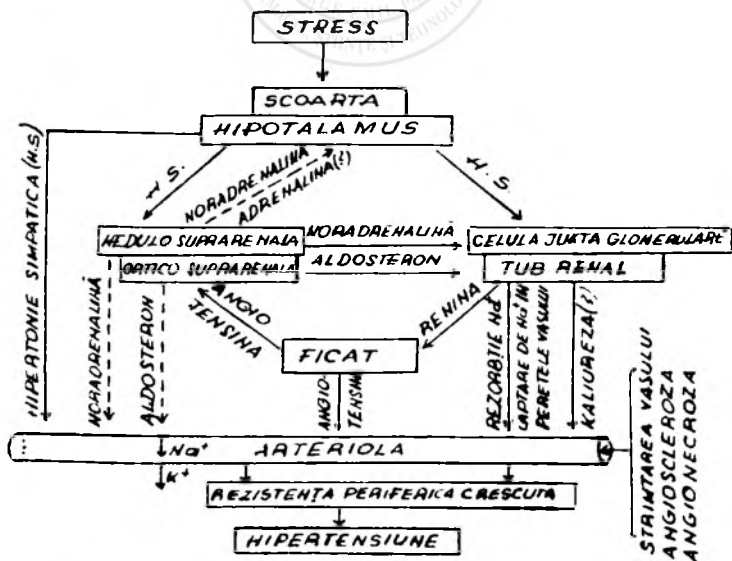
Parametrii biologici	NA	A
Debit cardiac	scade	crește
Rezistența periferică	crește	scade
Vasomotricitate	vasoconstricție generalizată	vasodilatație pe vasele hepatice și mușchii striați
Hipertensiunea sistolică	crește tensiunea sistolo-diastolică	crește ușor tensiunea sistolică
Glicogenoliză	ușoară	pronunțată
Metabolism bazal	crește	crește pronunțat
Mobilizarea acizilor grași liberi	mare	moderată

semnificativ. *Friedman* și *Nakashima* (9) au relevat de asemenea că potasiul părăsește, iar sodiul intră în peretele vascular. În esență este vorba de un proces de transmineralizare, proces nespecific pentru catecolamine, întrucât s-a arătat că pitresina și angiotensina produc un fenomen similar. Transmineralizarea, produsă de agenții presori, schimbă potențialul de membrană, facilitând o vasoconstricție activă.

Hajdu (10) a demonstrat că aceste schimbări în constelația ionică intracelulară, afectează încărcarea electrică a complexului contractil, Actomiozina—A.T.P. mărind excitabilitatea celulară, fapt ce explică acțiunea vasospastică a catecolaminelor și a altor agenți presori. *Friedman* arată că în urma procesului de transmineralizare se schimbă gradientul de membrană, se mărește excitabilitatea peretelui vascular, ceea ce duce la vasoconstricție și creșterea secundară a presiunii arteriale. Reactivitatea vasculară crescută a bolnavilor hipertensivi s-ar explica astfel prin sporirea cantității de catecolamine și sodiu în peretele vascular. Astfel spasmul musculaturii netede se mărește rapid la acțiunea agenților stressanți.

Ținând cont de datele de mai sus, putem conchide că în condiții de stress va crește tonusul simpatic, ducând la eliberarea mărită de amine presoare, efectul final fiind o vasoconstricție generalizată. Ca rezultat al spasmului sistemic, predominant renal, celulele juxtaglomerulare, cu rol de presor și voloreceptor, își măresc secreția de renină. Aceasta din urmă, prin intermediul angiotensinei, stimulează secreția de aldosteron, mărind retenția de sodiu. Dacă vasoconstricția este persistentă ca în hipertensiunea arterială, stimulii pentru secreția de renină și retenția de sodiu vor fi permanenți. Consecința acestui cerc vicios presor este creșterea rezistenței periferice și instalarea hipertensiunii arteriale sistolo-diastolice cronice.

În schema anexată modificată de noi după *J. B. Rozenfeld*, se relevă rolul și locul de acțiune al catecolaminelor în lanțul factorilor patogenici ai hipertensiunii arteriale.



Din schemă reiese că prin intricarea factorilor stress-catecolamine-renina-angiotensina sint antrenate componente nervoase și umorale, ale căror țintă este *peretele vascular*, la nivelul căruia determină transmiteri-nalizare, vasoconstricție permanentă, urmată cu timpul de modificări anatomice, responsabilă de apariția și întreținerea unei presiuni arteriale crescute.

Mendlowitz presupune că o deficiență de C.M.T. în peretele vascular poate întârzia degradarea catecolaminelor la acest nivel. Pornind de la această ipoteză, ne întrebăm dacă nu cumva se transmite genetic o deficiență enzimatică pe linie de C.M.T. și N.O. care să fie pusă în valoare de acțiunea factorilor stressanți din mediul exterior? Intrucît NA și A sint hormonii stărilor de alarmă, presupunem că stressul la subiecții cu tară ereditară duce la o sporire a cantității de amine presoare în peretele vascular, unde nu pot fi inactivate din cauza deficitului enzimatic de C.M.T. și M.O. Consecința va fi declanșarea proceselor implicate în schimbarea constelației ionice a organului țintă — *peretele vascular* — unde modificarea ionică perturbă metabolismul celular, pregătind terenul hiperreactivității vasculare.

În lanțul patogenic enzimatic implicat în patogenia hipertensiunii arteriale, un rol important îi revine și ficatului prin sinteza de angiotensină și angiotensinază. Literatura vorbește de rolul angiotensinei și prea puțin sau chiar de loc de rolul jucat de organul care o produce. Observația clinică curentă relevă lipsa hipertensiunii arteriale în ciroza hepatică, unde sinteza proteică este deficitară. Practica clinică demonstrează că în afecțiuni cu dismetabolism proteic marcat, în care ficatul este antrenat secundar, lipsește hipertensiunea arterială. În sindromul nefrotic pur (Harrison), în care există o secreție crescută de aldosteron și retenție mare de sodiu, hipertensiunea arterială lipsește. Hipoproteinemia marcată, explicată atît prin pierderi renale cit și prin tulburări de sinteză proteică hepatică, poate fi un fapt care să justifice lipsa creșterii tensiunii arteriale, știut fiind că angiotensina este o proteină elaborată în ficat.

În articolul de față am încercat să sintetizăm o serie de date recente cu privire la rolul jucat de catecolamine, în speță NA în patogenia hipertensiunii arteriale. În plus am semnalat unele păreri personale cu privire la factorii enzimatici și proteici implicați în hipertensiune, păreri care necesită observație și verificare practică.

Sosit la redacție: 20 ianuarie 1966.

Bibliografie

1. ALBERT N. BREST and JOHN H. MOYER: Hypertension Recent advances. The second hahnemann symposium on hypertensive disease. Philadelphia (1961);
2. GANONG: Review of medical physiology. Ed. Lange Los Altos California (1963);
3. HARRISON: Principles of internal medicine. Fourth edition. Volume two. Ed. M. c. Graw Hill. (1965). New York, Toronto—London;
4. MANTA: Biochimia medicală, Ed. didactică și pedagogică. București, (1965);
5. MARINESCU V.: Catecolaminele, Editura Academiei, București (1965);
6. BERLINER-DAVIDSON: Journal clin. Invest. (1957), 36, 1416;
7. DANIEL și colab.: Canadian Journal Biochem. and Physiology (1959), 37, 127;
8. EHRINGER-BORNYKIEWICZ O.: Klin. Wochschr. (1960), 38, 1236;
9. FRIEDMAN S. M., FRIEDMAN C. L. and NAKASHIMA M.: Circulation Res. (1957), 5, 261;
10. HAJDU S.: Am. J. Physiology (1952), 174, 371;
11. HOLTZ P.: Acta neuroveg. (1952), 4, 276;
12. NICKEL J. F., McSMYTHE C., PAPPER E. M. and BRADLEY S. E.: Journal Clin. Invest. (1954), 33, 1687;
13. ZELLER A. E.: Pharmacology Rev. (1959), 11, 387.