

WOJCIECH KOSMALA, MONIKA PRZEWŁOCKA-KOSMALA, JACEK ORZESZKO,  
BOŻENA KAROLKO

## TNF- $\alpha$ a geometria lewej komory serca u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

### TNF- $\alpha$ and Left Ventricular Geometry in Patients with Essential Hypertension

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** W patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego, poza dobrze poznanymi mechanizmami, bierze się również pod uwagę mniej zbadane czynniki, w tym immunologiczne, jak np. TNF- $\alpha$ . Wykazano, że TNF- $\alpha$  może powodować zmiany strukturalne w mięśniu serca w postaci stymulacji syntezy i zahamowania degradacji białek, co prowadzi do przerostu mięśnia serca. TNF- $\alpha$  jest ponadto ważnym stymulatorem transkrypcji genu angiotensynogenu. Przerost mięśnia lewej komory, będący skutkiem długotrwałego nadciśnienia, jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i innych poważnych powikłań sercowo-naczyniowych.

**Cel pracy.** Ocena stężenia w surowicy TNF- $\alpha$  u chorych na nadciśnienie tętnicze, w tym również w zależności od typu geometrii lewej komory serca.

**Materiał i metody.** Zbadano 74 pacjentów w wieku  $54 \pm 12,2$  roku, których na podstawie wyników echokardiografii zaklasyfikowano do jednego z czterech typów geometrii lewej komory obejmujących przerost koncentryczny, ekscentryczny, koncentryczny remodeling i prawidłową geometrię. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych osób. U każdego badanego oznaczano stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy metodą radioimmunometryczną.

**Wyniki.** Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu TNF- $\alpha$  między chorymi na nadciśnienie tętnicze a grupą kontrolną, nie wykazano również różnic między podgrupami o różnych typach geometrii lewej komory serca.

**Wnioski.** U chorych na nadciśnienie tętnicze bez niewydolności serca są prawidłowe stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy i nie różnią się między chorymi z różnymi typami geometrii lewej komory serca (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 4, 677–682).

**Słowa kluczowe:** TNF- $\alpha$ , geometria lewej komory serca, nadciśnienie tętnicze.

#### Abstract

**Background.** In pathogenesis of essential hypertension, besides well recognized mechanisms, less explored factors are taken into account, i.e. immunologic ones as TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  was shown to bring about structural changes in myocardium enhancing synthesis and hampering degradation of proteins which results in myocardial hypertrophy. Moreover TNF- $\alpha$  is important stimulator of angiotensinogen gene transcription. The consequence of hypertension is left ventricular hypertrophy considered as independent risk factor of death or other serious cardiovascular complications.

**Objectives.** The aim of our study was to evaluate the plasma level of TNF- $\alpha$  in hypertensive patients and to assess the relationship between plasma level of TNF- $\alpha$  and left ventricular geometry.

**Material and Methods.** The study involved 74 patients aged  $54 \pm 12.2$  yrs, which were classified after echocardiographic assessment to one of four patterns of left ventricular geometry: concentric hypertrophy, eccentric hypertrophy, concentric remodeling and normal geometry. Control group consisted of 45 healthy volunteers. In each studied subject plasma level of TNF- $\alpha$  was estimated by radioimmunometric method.

**Results.** Our study did not show significant differences between hypertensive patients and controls in plasma level of TNF- $\alpha$  as well as there were no differences between subgroups of patients with different patterns of left ventricular geometry.

**Conclusions.** Patients with essential hypertension without heart failure have normal plasma levels of TNF- $\alpha$  and there are no differences in plasma levels of TNF- $\alpha$  between patients with different types of left ventricular geometry (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 4, 677–682).

**Key words:** TNF- $\alpha$ , left ventricular geometry, hypertension.

W etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego (n.t.) bierze udział wiele czynników o mniej lub bardziej udowodnionym znaczeniu, jak: uwarunkowania genetyczne, wpływy środowiskowe, styl życia, zaburzenia regulacji neurohormonalnej (w tym zaburzenie funkcji czynności wydzielniczej śródbłonna). W ostatnich latach bierze się również pod uwagę rolę zaburzeń równowagi układu immunologicznego, m.in. na poziomie wydzielania cytokin pro- i przeciwzapalnych.

Badania ostatnich lat dostarczają coraz więcej dowodów na istotną rolę układu immunologicznego w powstawaniu n.t. U chorych na pierwotne n.t. stwierdzono podwyższone stężenie immunoglobulin, różnych typów autoprzeciwciał, zmiany liczby i funkcji limfocytów T oraz zmiany profilu cytokin pro- i przeciwzapalnych.

TNF- $\alpha$  jest prozapalną cytokiną pierwotnie wytwarzaną głównie przez monocyty i makrofagi, a w mniejszych ilościach przez limfocyty T, komórki śródbłonna, adipocyty. W pewnych sytuacjach klinicznych, jeżeli zadziałają dodatkowe bodźce, źródłem TNF- $\alpha$  mogą być również kardiomiocyty. Dzieje się tak m.in. w stanach zmienionych warunków hemodynamicznych w postaci nadmiernego obciążenia objętościowego lub ciśnieniowego [1]. Poznane dotychczas skutki biologiczne działania TNF- $\alpha$  w układzie krążenia to zaburzenie funkcji lewej komory, przebudowa lewej komory, zmniejszenie przepływu obwodowego, zaburzenia metabolizmu mięśnia serca. Jednocześnie wykazano, że TNF- $\alpha$  może powodować zmiany strukturalne w mięśniu serca w postaci stymulacji syntezy i zahamowania degradacji białek, co prowadzi do przerostu mięśnia serca [2]. TNF- $\alpha$  jest także ważnym stymulatorem transkrypcji genu angiotensynogenu [3].

Przerost lewej komory serca towarzyszący nadciśnieniu tętniczemu, a szczególnie przerost koncentryczny, jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i innych poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Zarówno wczesne wykrycie zmian, jak i odpowiednie leczenie u tych chorych nabiera więc szczególnego znaczenia, dlatego ważne jest ustalenie czynników determinujących zarówno sam wzrost masy mięśnia serca, jak i zmiany geometrii lewej komory.

Nie ustalono dotychczas, czy i jaką rolę w patogenezie przerostu mięśnia serca w przebiegu n.t. odgrywa TNF- $\alpha$ .

Celem pracy była ocena stężenia w surowicy TNF- $\alpha$  u chorych na n.t., w tym również w zależności od typu geometrii lewej komory serca.

## Material i metody

Badania przeprowadzono u 74 chorych, w tym u 41 kobiet oraz u 33 mężczyzn w wieku  $54 \pm 12,2$  roku z rozpoznaniem pierwotnym nadciśnieniem

tętniczym. U 16 chorych rozpoznawano nadciśnienie tętnicze łagodne (n.t. łagodne), u 41 chorych nadciśnienie tętnicze umiarkowane (n.t. umiarkowane), a u 17 chorych nadciśnienie tętnicze ciężkie (n.t. ciężkie). Stopień nadciśnienia tętniczego ustalano zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, opierając się na klasyfikacji zaproponowanej przez WHO/ISH [4]. U badanych chorych wykluczono chorobę niedokrwienną serca na podstawie ujemnego wyniku elektrokardiograficznej próby wysiłkowej i echokardiograficznej próby dobutaminowej oraz u 18 chorych na podstawie prawidłowego obrazu tętnic wieńcowych w koronarografii. Kryteriami wykluczającymi były ponadto zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa, zastawkowe i wrodzone wady serca, choroby wątroby, nerek, cukrzyca oraz inne, poza nadciśnieniem, choroby mogące wpływać na strukturę i funkcję serca, a także choroby nowotworowe, zakaźne i autoimmunologiczne. Grupę kontrolną stanowiło 45 osób zdrowych w wieku  $52 \pm 11,7$  roku. Wszyscy badani byli poinformowani o sposobie i celu przeprowadzanych badań i wyrazili na nie pisemną zgodę. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej we Wrocławiu.

U każdego chorego oznaczano stężenie w surowicy czynnika TNF- $\alpha$ , dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego oraz wykonywano badanie echokardiograficzne. Krew do badań pobierano u chorych pozostających na czczo, po 30-minutowym przebywaniu chorego w pozycji leżącej przez cewnik żylny zakładany w dniu poprzedzającym pobieranie krwi. Wszystkim chorym na 5 dni przed rozpoczęciem badania nie podawano dotychczas stosowanych leków. W przypadku wzrostu ciśnienia doraźnie stosowano nitrendypinę.

U wszystkich badanych oznaczano stężenie w surowicy TNF- $\alpha$  metodą radioimmunometryczną zestawami TNF-alfa-IRMA (zmiennosc wewnętrzna 3,7% i zewnętrzna 4,3%) firmy Biosource Europe SA.

Badanie echokardiograficzne wykonywano aparatem Sonos1000 wyposażonym w głowicę o częstotliwości 3,5/2,7 MHz. Z obrazu w prezentacji M, uzyskanego pod kontrolą badania dwuwymiarowego (projekcja przymostkowa, oś długa lewej komory), dokonywano zgodnie z konwencją Penn pomiarów wymiaru końcoworozkurczowego (LVIDd) i końcowoskurczowego (LVISd) lewej komory serca, przegrody międzykomorowej (VSTd) i ściany tylnej (PWTd). W ocenie były przyjmowane wartości średnie z pomiarów 3 cykli serca.

Masę mięśnia lewej komory serca (LVM) oznaczano, korzystając ze wzoru zaproponowane-

go przez *American Society of Echocardiography* (ASE) zmodyfikowanego przez Devereux [5]:

$$LVM = 0,8 [1,04 (LVId + PWTd + VSTd)^3 - LVId^3] + 0,6.$$

Na podstawie masy mięśnia lewej komory obliczano wskaźnik masy mięśnia lewej komory (LVMI), dzieląc wartość LVM przez powierzchnię ciała (BSA) wyrażoną w metrach kwadratowych. Powierzchnię masy ciała oznaczano ze wzoru Du Boisa:

$$BSA = 0,007184 \times [\text{masa ciała (kg)}]^{0,425} \times [\text{wzrost (cm)}]^{0,725}.$$

Względną grubość mięśnia serca (RWT) liczono ze wzoru:

$$RWT = (VSTd + PWTd) / LVId.$$

Na podstawie wartości LVMI i RWT chorych zaklasyfikowano do jednego z czterech typów geometrii lewej komory:

– prawidłowa geometria (PG) – RWT < 0,44 oraz LVMI < 134 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i 110 g/m<sup>2</sup> u kobiet,

– koncentryczny remodeling (KR) – RWT > 0,44 oraz LVMI < 134 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i 110 g/m<sup>2</sup> u kobiet,

– ekscentryczny przerost (EP) – RWT < 0,44 oraz LVMI > 134 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i 110 g/m<sup>2</sup> u kobiet,

– koncentryczny przerost (KP) RWT > 0,44 oraz LVMI > 134 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i 110 g/m<sup>2</sup> u kobiet.

Ciepłota tętnicze oznaczano metodą Korotkowa z użyciem sfigmomanometru rtęciowego zgodnie z zasadami pomiaru ciśnienia tętniczego podstawowego. Każdorazowo ciśnienie mierzono trzykrotnie, obliczając następnie średnią ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP).

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej, obliczając średnie arytmetyczne, ich odchylenia standardowe, korelacje liniowe Pearsona oraz porównywano wartości średnie testem ANOVA. Za statystycznie istotne uznawano różnice, dla których  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Prawidłową geometrię LK stwierdzono u 23%, koncentryczny remodeling u 28%, ekscentryczny przerost u 19%, a koncentryczny przerost u 30% chorych na n.t. (tab. 1 i 2).

Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu TNF- $\alpha$  w surowicy między poszczególnymi grupami chorych (wydzielonymi z uwagi na typ geometrii lewej komory) a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także istotnych różnic w zakresie stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy, porównując między sobą poszczególne grupy chorych z różnymi typami geometrii lewej komory (ryc.1).

**Tabela 1.** Liczebność podgrup wyodrębnionych na podstawie typu geometrii lewej komory

**Tabela 1.** Number of patients in subgroups with different left ventricular geometric patterns

	Ogółem (Total)	Kobiety (Female)	Mężczyźni (Male)	SBP	DBP
PG	17	11	6	154	93
KR	21	12	9	160	95
EP	14	7	7	164	95
KP	22	11	11	173	97

PG – prawidłowa geometria, KR – koncentryczny remodeling, EP – przerost ekscentryczny, KP – przerost koncentryczny, SBP – ciśnienie skurczowe, DBP – ciśnienie rozkurczowe.

PG – normal geometry, KR – concentric remodeling, EP – eccentric hypertrophy, KP – concentric hypertrophy, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure.

**Tabela 2.** Morfologia lewej komory w grupie kontrolnej i grupie badanej

**Table 2.** Left ventricular morphology in patients and controls

	RWT	LVMI kobiety (female)	LVMI mężczyźni (male)
GK	0,37 ± 0,03	87 ± 16	99 ± 19
PG	0,38 ± 0,05	93 ± 17	114 ± 17
KR	0,50 ± 0,03	106 ± 20	124 ± 23
EP	0,40 ± 0,04	145 ± 23	158 ± 25
KP	0,55 ± 0,06	136 ± 21	149 ± 24

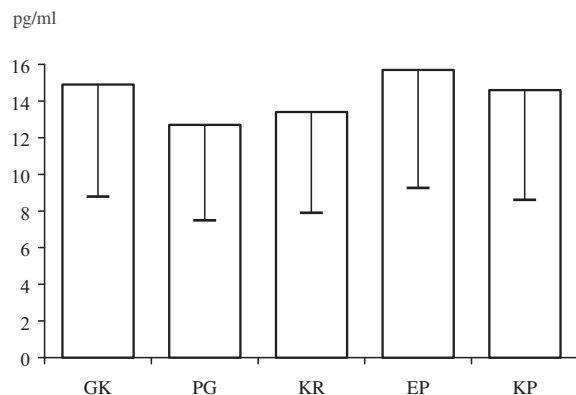
PG – prawidłowa geometria, KR – koncentryczny remodeling, EP – przerost ekscentryczny, KP – przerost koncentryczny, RWT – względna grubość mięśnia serca, LVMI – wskaźnik masy mięśnia lewej komory.

PG – normal geometry, KR – concentric remodeling, EP – eccentric hypertrophy, KP – concentric hypertrophy, RWT – relative wall thickness, LVMI – left ventricular mass index.

Nie wykazano istotnych korelacji między stężeniem TNF- $\alpha$  w surowicy a LVMI, RWT, SBP oraz DBP.

## Omówienie

Najnowsze osiągnięcia medycyny umożliwiły w ostatnich latach podejmowanie prób zbadania nieznanych do tej pory aspektów patogenetycznego nadciśnienia tętniczego. Jeden z kierunków tych badań koncentruje się na poznaniu zaburzeń regulacji układu immunologicznego, w tym równowagi między działaniem cytokin pro- oraz przeciwzapalnych, do których należy TNF- $\alpha$ .



**Ryc. 1.** Stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy w grupie badanej i kontrolnej: GK – grupa kontrolna, PG – prawidłowa geometria, KR – koncentryczny remodeling, EP – przerost ekscentryczny, KP – przerost koncentryczny

**Fig. 1.** Plasma TNF- $\alpha$  level in patients and controls: GK – control group, PG – normal geometry, KR – concentric remodeling, EP – eccentric hypertrophy, KP – concentric hypertrophy

Chociaż badania przeprowadzone na szczurach wykazały zwiększoną ekspresję oraz uwalnianie cytokin prozapalnych, m.in. TNF- $\alpha$  u osobników z nadciśnieniem [6], to dane dotyczące profilu cytokin u ludzi na n.t. są niepełne.

Dotychczasowe obserwacje nie są do końca jednoznaczne, choć w przeważającej większości nie stwierdzają różnic w stężeniu TNF- $\alpha$  między chorymi na nadciśnienie a osobami zdrowymi. W jednym z badań Cottone et al. [7] porównali stężenie TNF- $\alpha$  wśród chorych na nadciśnienie tętnicze z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek oraz w grupie kontrolnej. Stężenie TNF- $\alpha$  było wyższe w grupie chorych z niewydolnością nerek w stosunku do dwóch pozostałych grup, nie wykazano natomiast różnicy między osobami z prawidłowym ciśnieniem a chorującymi na n.t. bez niewydolności nerek. Nie wiadomo, czy różnica ta wynikała z przewlekłych procesów zapalnych, czy ze zmniejszonego klirensu nerkowego cytokin.

Podobnie istotnych różnic w stężeniu TNF- $\alpha$  między chorymi na n.t. a grupą kontrolną nie wykazali inni autorzy, również wśród pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu II oraz z zespołem insulinooporności [8, 9]. Większe stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy w populacji chorych na n.t., w porównaniu do osób zdrowych, stwierdzili jedynie Furumoto et al. [10].

Ponieważ cytokiny prozapalne są wytwarzane między innymi przez komórki układu immunologicznego, w tym monocyty, dlatego założono, że stężenie tych substancji w tkankach obwodowych może być niezależne od ich stężenia we krwi. W związku z tym w części badań skoncentrowano się na oznaczeniu ilości cytokin wytwarzanych przez aktywowane endotoksynami komórki krwi.

Wyniki badań były rozbieżne. Jedno z nich wykazało znamienne większe wydzielanie interleukiny 1 oraz TNF- $\alpha$  po aktywacji monocytów krwi obwodowej lipopolisacharydami [11]. W późniejszym badaniu [12] wykazano wręcz wzrost wydzielania IL-1 oraz IL-6, lecz spadek TNF- $\alpha$  po aktywacji krwi pełnej lipopolisacharydami w grupie chorych na n.t. Odmienne wyniki cytowanych badań mogą jednak wynikać z odmiennej metodologii badania: w pierwszym aktywowano wyizolowane monocyty, w drugim krew pełną.

Bergman et al. badali stężenie TNF- $\alpha$  bezpośrednio w mięśniu serca u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem. Wykazali podwyższone wartości TNF- $\alpha$  we wczesnych stadiach nadciśnienia, ale gdy nie rozwinęła się niewydolność krążenia w późniejszym okresie, to wartości te wracały do granic normy [13].

Wyniki prezentowanej pracy potwierdzają obserwacje większości autorów o braku różnic w stężeniu TNF- $\alpha$  w surowicy między chorymi na n.t. a osobnikami zdrowymi.

Udział TNF- $\alpha$  w procesie przerostu mięśnia serca został udokumentowany w badaniach doświadczalnych i klinicznych. Yokoyama et al. stwierdzili wzrost syntezy aktywny i ciężkich łańcuchów miozyny pod wpływem stymulacji za pośrednictwem TNF- $\alpha$  [2]. Janczewski et al. wykazali u transgenicznym myszy ze wzmożoną sercową ekspresją genu dla TNF- $\alpha$  rozwój przerostu mięśnia serca, a na poziomie komórkowym wydłużenie miocytów o około 20% [14]. Patel et al. wykazali istotny udział TNF- $\alpha$  w rozwoju przerostu mięśnia serca w kardiomiopatii przerostowej, zwłaszcza u chorych w młodym wieku [15]. Spadek gradientu w drodze odpływu z lewej komory w wyniku niechirurgicznego zmniejszenia grubości przegrody międzykomorowej u chorych z zawężającą kardiomiopatią przerostową doprowadził zarówno do obniżenia się masy mięśnia serca, jak i spadku stężenia TNF- $\alpha$  w sercu, co sugeruje według autorów rolę TNF- $\alpha$  w powstawaniu przerostu u tych chorych [16]. Badania Stetsona et al. ujawniły istotny udział TNF- $\alpha$  w rozwoju przerostu mięśnia serca u chorych po przeszczepieniu serca [17].

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat związków TNF- $\alpha$  z przerostem mięśnia serca w n.t. u ludzi. W badaniach przeprowadzonych na hipertensyjnych szczurach stwierdzono istotną korelację między stężeniem TNF- $\alpha$  w mięśniu serca a masą lewej komory w 6. miesiącu życia zwierząt, zależność ta natomiast całkowicie zniknęła w wieku późniejszym [13]. Stam et al. stwierdzili u królików z doświadczalnie wywołanym przerostem na skutek nadciśnienia istotny wzrost stężenia TNF- $\alpha$  w mięśniu serca w fazie przerostu bez nie-



wydolności krążenia, a wzrost stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy stwierdzono dopiero po wystąpieniu objawów dekompensacji krążeniowej [18].

W obecnej pracy nie wykazano różnic w stężeniu TNF- $\alpha$  w surowicy między chorymi na n.t. z różnymi typami geometrii lewej komory. Nie stwierdzono również korelacji między stężeniem TNF- $\alpha$  w surowicy a wskaźnikiem masy mięśnia serca i względną grubością mięśnia serca. Pozostaje to w zgodzie z wynikami cytowanych wyżej badań doświadczalnych, które chociaż nie rozgraniczały różnych typów geometrii lewej komory, to

odnosiły się do przerostu mięśnia serca jako jednego procesu. Wzrostu stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy u chorych na n.t. można się spodziewać po wystąpieniu objawów niewydolności krążenia, ale wtedy trudno szukać bezpośredniego związku między obecnością n.t. a omawianą cytokiną. Być może bezpośrednia ocena TNF- $\alpha$  w mięśniu serca rzuciłaby więcej światła na temat udziału TNF- $\alpha$  w patogenezie powstawania różnych form geometrii lewej komory u chorych na n.t., ale jest to zadanie przede wszystkim dla badań doświadczalnych, a dopiero potem klinicznych.

## Piśmiennictwo

- [1] **Torre-Amione G, Vooletich MT, Farmer JA:** Role of tumour necrosis factor- $\alpha$  in the progression of heart failure. Therapeutic implications. *Drugs* 2000, 59, 745–751.
- [2] **Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL:** Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997, 95, 1247–1252.
- [3] **Brasier AR, Li J, Wimbish KA:** Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the rel a transactivator. *Hypertension* 1996, 27, 1009–1017.
- [4] **Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Polska** 2000, 53, 545–553.
- [5] **Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N:** Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986, 57, 450.
- [6] **Liu Y, Liu T, McCarron RM, Spatz M, Feuerstein G, Hallenbeck JM, Siren AL:** Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am J Physiol* 1996, 39, H2125–H2131.
- [7] **Cottone S, Vadala A, Vella MC, Mule G, Contorno A, Cerasola G:** Comparison of tumour necrosis factor and endothelin-1 between essential and renal hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1998, 12, 351–354.
- [8] **Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT:** Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 2000, 22, 595–606.
- [9] **Zietz B, Schaffler A, Buttner R, Scholmerich J, Palitzsch KD:** Elevated levels of leptin and insulin but not of TNF alpha are associated with hypertension in type 2 diabetic males. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000, 108, 259–264.
- [10] **Furumoto T:** Diminished endothelial function and hypofibrinolysis in high risk patients with hypertension and high plasma levels of inflammatory markers: need for anti-inflammatory strategy. *Hypertension* 2000, 36, 684e.
- [11] **Dorffle Y, Latsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, Scholze J:** Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999, 34, 113–117.
- [12] **Peeters AC, Netea MG, Janssen MC, Kullberg BJ, Van der Meer JW, Thien T:** Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2001, 31, 31–36.
- [13] **Bergman MR, Kao RH, McCune SA, Holycross BJ:** Myocardial tumor necrosis factor-alpha secretion in hypertensive and heart failure-prone rats. *Am J Physiol* 1999, 277, H543–H550.
- [14] **Janczewski AM, Kadokami T, Lemster B, Frye CS, McTiernan CF, Feldman AM:** Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF-alpha. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, 284, H960–H969.
- [15] **Patel R, Lim DS, Reddy D, Nagueh SF, Lutucuta S, Sole MJ, Zoghbi WA, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ:** Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000, 32, 2369–2377.
- [16] **Nagueh SF, Stetson SJ, Lakkis NM, Killip D, Perez-Verdia A, Entman ML, Spencer WH 3rd, Torre-Amione G:** Decreased expression of tumor necrosis factor-alpha and regression of hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 103, 1844–1850.
- [17] **Stetson SJ, Perez-Verdia A, Mazur W, Farmer JA, Koerner MM, Weilbaecher DG, Entman ML, Quinones MA, Noon GP, Torre-Amione G:** Cardiac hypertrophy after transplantation is associated with persistent expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 2001, 104, 676–681.
- [18] **Stamm C, Friehs I, Cowan DB, Moran AM, Cao-Danh H, Duebener LF, del Nido PJ, McGowan FX Jr:** Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves postischemic recovery of hypertrophied hearts. *Circulation* 2001, 104, I350–I355.

**Adres do korespondencji:**

Wojciech Kosmala  
Katedra i Klinika Kardiologii AM  
Wybrzeże Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
e-mail: kosmw@kard.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.12.2004 r.  
Po recenzji: 11.01.2005 r.  
Zaakceptowano do druku: 11.01.2005 r.

Received: 13.12.2004  
Revised: 11.01.2005  
Accepted: 11.01.2005