MJESTO I ULOGA ENDOTELA U HIPERTENZIJI I ATEROSKLEROTSKIM PROCESIMA

ENDOTHEL IN HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROSIS

DARKO POČANIĆ*

Deskriptori: Endotel, vaskularni – fiziologija, patofiziologija; Hipertenzija – patofiziologija; Ateroskleroza – patofiziologija

Sažetak. Endotel je sve do prije dvadesetak godina bio smatran jednostavnom, pasivnom membranom koja prekriva unutarnji sloj krvnih žila. Najvažnija funkcija, činilo se tada, bila je omogućiti nesmetano laminarno strujanje krvi. Mnoga istraživanja provedena u posljednjih tridesetak godina jasno su pokazala upravo suprotno. Endotel je vrlo aktivan organ, koji teži više od 1 kg i prekriva površinu od oko 700 četvornih metara kod prosječne osobe teške 70 kg. No, nije impresivna samo njegova veličina i građa od preko trilijun stanica, još je impresivnija složena uloga endotelnih stanica u normalnim procesima održavanja homeostaze i patofiziološkim mehanizmima oštećenja organa u aterosklerozi. Normalne endotelne stanice proizvode jedan od najpotentnijih vazodilatatora u organizmu: NO (dušični oksid). Dušični oksid je osnovni čimbenik vazoprotekcije te je njegova sinteza nužna za održavanje građe i funkcije endotela. Bradikinin isto tako inducira vazodilataciju direktno i putem NO, ali u manjoj mjeri od samog NO. Oštećenje funkcije endotela nastupa najčešće kao posljedica viška angiotenzina II, i to ponajprije lokalno stvorenog, te uz prisutnost LDL-kolesterola. Oksidacijom LDL-kolesterola i njegovim prodorom u stijenku krvne žile počinje morfološko i funkcionalno oštećenje endotela. Ekspresija athezijskih molekula na unutarnjoj strani krvne žile privlači monocite koji potom nesmetano prodiru u stijenku, transformiraju se u makrofage i fagocitiraju oksidirani LDL. Sljedeći korak je formacija pjenaste stanice i u konačnici aterosklerotskog plaka. Povišena količina tkivnog angiotenzin-konvertirajućeg enzima ključna je u samom začetku endotelne disfunkcije, jer angiotenzin II oponira svim vazoprotektivnim učincima NO. Učinkovita blokada enzima pretvorbe angiotenzina ključna je u ranoj terapiji ne samo hipertenzije već i u prevenciji endotelne disfunkcije.

Descriptors: Endothelium, vascular – physiology, physiopathology; Hypertension – physiopathology; Atherosclerosis – physiopathology

Summary. Endothelium was »discovered« as a separate organ in the last decades of the previous century. For a long time endothelial cells were considered as a very passive monolayer of cells just covering the inner part of vascular walls. The role of these cells was thought to be only a mechanical barrier between circulating blood and vascular structures. Nowadays, after a series of biochemical and experimental studies, one can name endothelium as an organ, covering approximately 700 sqaure meters, weighing about 1.5 kilos in an average male with weight of 70 kg. Not only its quantity, but also its function is amazing. The most prominent and first well studied function of endothelial cells is vasodilatation and vasoconstriction. Normal cells, which are intact and in function produce regularly one of the most important protecting agent in circulation: NO. Normal endothelial cells produce NO as a result of higher blood pressure or growing demand for oxygen. It is produced from aminoacid L-arginine as a result of enzyme activity: endothelial NO synthetase (eNOS). Interleukins also can increase production of NO. NO has also antiinflammatory efects, helping in reparation and healing processes. Prostacyclins are the second most important vasodilating agent produced in endothelium. On the other hand, vasoconstriction is also mediated via endothelium. Endothelin 1, angiotensin II and thromboxan A are produced in vascular wall by endothelial cells, acting as opponent to NO. ACE system is very active inside those cells, with permanent local angiotensin II formation, that mostly act on vascular wall itself. Effects of such generated angiotensin II stimulate activation of VCAM molecules, starting adhesion of monocytes, their penetration in vascular wall and activation. Acivated macrophages get in contact with oxidized LDL particles already inside the vascular wall, producing foam cells. That is the very begining of atherosclerosis. All negative effects of excess of angiotensin II should be reduced by effective therapy with ACE inhibitors or AT antagonists. Today it seems more important to act on excess in endothelial AII in order to regulate not only blood pressure, but long-term devastating effects on target organs, preventing atherosclerosis.

Liječ Vjesn 2006;128:396–398

Normalna funkcija endotela

Antitrombotski učinci endotela

Endotel je jednoslojni red stanica koje prekrivaju unutarnju stranu krvnih žila. Specifičnost endotelnih stanica je upravo u sposobnosti održavanja krvi u tekućem stanju unatoč kontaktu sa staničnom stijenkom. To omogućuje prisutnost molekule heparan sulfat proteoglikana na endotelnoj stijenci, koja zajedno s molekulom antitrombin III inhibira trombin. Površina endotela sadržava i trombomodulin, koji isto tako sprečava trombotske procese aktivacijom proteina S i C.[1] Normalne endotelne stanice posjeduju vrlo snažan fibrinolitički sustav aktivatora plazminogena i urokinaza tkivnog aktivatora. Oni potiču aktivaciju plazminogena koji proizvodi plazmin, fibrinolitički enzim. Svaki, dakle, početak stvaranja ugruška u normalnoj krvnoj žili biva spriječen u začetku zahvaljujući normalnoj funkciji endotela.

Endotelni čimbenici vazodilatacije

Krvne žile su normalno u stanju vazodilatacije zahvaljujući konstantnom bazalnom lučenju dušičnog oksida (NO)

* **KB Merkur, Zagreb** (Darko Počanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Počanić, KB Merkur, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

od strane endotela. Dušični oksid najbitniji je endotelni čimbenik vazodilatacije, prvi puta je opisan prije 25 godina (1980. g.) u istraživanju Furchgotta i Zawadskog, kao endotelni relaksirajući faktor (endothelium-derived relaxing factor; EDRF), a kasnije je shvaćeno da se radi o dušičnom oksidu. Rezultati ovih istraživanja donijeli su autorima Nobelovu nagradu. Stvara se u endotelnim stanicama iz aminokiseline L-arginina, uz posredovanje enzima endotelne NO sintetaze (eNOS), a poluživot NO je nekoliko sekundi te ga nije moguće odrediti konvencionalnim metodama i mjeriti koncentraciju u cirkulaciji.[2] NO ima jedinstvenu sposobnost brzog prolaska kroz stanične slojeve, što omogućava brzo širenje i djelovanje.[3] Uz NO endotel stvara i modulira učinak i drugih vazodilatatora: prostaciklin, bradikinin. Lučenje obaju spojeva potiče stimulacija endotela mehaničkim putem (krvni tlak), hipoksijom, ali i mnoštvo humoralnih čimbenika (interleukini).[4] Uz vazodilataciju, NO i prostaciklini imaju zajednički učinak na sprečavanje agregacije trombocita, a NO uz to ima značajni antiinflamatorni učinak.

No, endotel producira i humoralne čimbenike koji dovode do vazokonstrikcije (endotelin 1, angiotenzin II, tromboksan A_2). Najjači endotelni čimbenik konstrikcije je endotelin i s aspekta terapijskih mogućnosti najvažniji endotelin-1. Endotelne stanice su vrlo često bogate i aktiviranim enzimom konverzije angiotenzina (ACE), što omogućuje sintezu aktivnog čimbenika vazokonstrikcije: angiotenzina II.[5]

Antiinflamatorni učinci endotela

Važan učinak normalno funkcionalnog endotela je protuupalni. Uočeno je već ranije da je povezana incidencija komplikacija ateroskleroze s upalnim pokazateljima. Jasna je korelacija incidencije i ozbiljnosti na primjeru koronarne bolesti srca i razine serumskog C-reaktivnog proteina (CRP).[6] Upalni procesi povezani su s pojačanom oksidacijom LDL-kolesterola i aktivacijom plaka, a normalan endotel putem sinteze NO, ali i P i E-selektina, VCAm, ICAM i NK kapa-molekula regulira upalni odgovor.[7]

Endotelna disfunkcija

Gubitak normalne funkcije endotela, čini se, započinje neravnotežom u produkciji i djelovanju vazodilatatora i vazokonstriktora. Glavnu inicijacijsku ulogu ima povišena produkcija angiotenzina II putem aktivacije enzima konverzije angiotenzina (ACE). Uz povećanu količinu cirkulirajućeg LDL-kolesterola. Prva vidljiva promjena je ekspresija VCAM molekula (vascular cell adhesion molecules) na površini endotela. Povišena količina sintetiziranog angiotenzina II dovodi do porasta sinteze NF-K (nuclear factor kappa) čimbenika što direktno povećava stvaranje i ekspresiju VCAM-1 molekula.[8]

VCAM-1 molekule privlače aktivirane monocite koji se nakon vezanja s VCAM-1 na površini endotela manje-više nesmetano uvlače u stijenku krvne žile.[9] Ondje posredovanjem opet aktiviranog angiotenzina II započinju transformaciju u aktivirane makrofage. Potonji uz prisutnost oksidiranog LDL-a stvaraju obilje pjenušavih stanica (»foam cells«), što je prva faza u aterogenezi.[10]

Aktivirani makrofazi s fagocitiranim LDL-kolesterolom potiču sintezu angiotenzina II u žilnoj stijenci,[11,12,14] aktivacijom tkivnog ACE. Angiotenzin tako stvoren djeluje pretežno lokalno, može se prikazati imunofluorescentnim metodama bojenja i samim time mjeriti razinu disfunkcije endotela. Angiotenzin II potiče dalju oksidaciju LDL, stvaranje novih VCAM i ICAM molekula[13] te stimulira rast glatkih mišićnih stanica medije preko angiotenzinskih receptora tipa 1 (AT1-receptori). Hiperplazija glatkih mišićnih stanica u konačnici stvara zadebljanje stijenke i smanjuje elasticitet krvne žile.[15] Na taj način ispreplećuju se procesi remodelacije stijenke krvne žile i aterosklerotski procesi. Hipertenzija i ateroskleroza tako postaju dva nazivnika istih degenerativnih promjena koje vode oštećenju sveukupnoga kardiovaskularnog sustava.

Terapijske mogućnosti

Inhibicija produkcije angiotenzina II koja se ostvaruje primjenom ACE-inhibitora smanjuje koncentraciju cirkulirajućeg angiotenzina za više od 90% i samim time smanjuje njegove učinke na hemodinamiku.[16] No, cirkulirajući angiotenzin II čini samo 10% ukupne količine angiotenzina u organizmu, jer je preostalih 90% stvoreno i djeluje u tkivima. Učinci tkivnog angiotenzina smatraju se dugoročnim baš zbog pojačane ekspresije molekula odgovornih za disfunkciju endotela. Odgovorni su za stvaranje ateroma, hiperplaziju glatkih mišićnih stanica, ali i hipertrofiju i remodelaciju miokarda.[17,18]

Primjena specifičnih ACE-inhibitora koji imaju visoku lipofilnost ostvaruje dobru penetraciju u stijenku krvnih žila i u miocite te se imunofluorescentnim metodama bojenja može prikazati smanjenje aktivnosti ACE. Tkivna inhibicija ACE smatra se odgovornom za kliničke učinke vidljive u studijama reverzije endotelne disfunkcije primjenom viših doza ACE-inhibitora s tkivnim afinitetom.[19] Istodobna primjena i inhibitora HMG-Co-A reduktaze,[20] svojim učincima na blokadu sinteze kolesterola dovodi do smanjenja inflamatornih i oksidativnih procesa na LDL-kolesterolu u stijenci krvnih žila. Smanjuje se vulnerabilnost aterosklerotskog plaka i stres na stijenku krvne žile. Istodobnim oporavkom vazodilatacije (NO, bradikinin) i antitrombotskih učinaka endotela smanjuje se inflamatorna komponenta u stijenci krvne žile.[21] Klinički se to prati smanjenjem reaktanata upale, regulacijom krvnog tlaka, ali i normaliziranjem odgovora krvne žile na infuziju vazodilatatora acetilkolina. Disfunkcijski promijenjen endotel reagira paradoksalno na infuziju acetilkolina,[22] a oporavak normalne vazodilatacije nakon istodobne terapijske primjene ACE inhibitora i HMG-CoA reduktaza upućuje na normalizaciju endotelne funkcije. Združeni učinci ovih dviju kategorija lijekova dovode u konačnici do dugoročnog oporavka endotelne funkcije.[23]

LITERATURA

1. *Gimbrone MA Jr, Resnick N, Nagel T i sur.* Hemodynamics, endothelial gene expression and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 1997;811:1–10, Discussion 811:10–1.
2. *Furchgott RF, Zawadski JV.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of the arterial smooth muscle cells by acetylcholine. Nature 1980;288:373–6.
3. *Lancaster JR.* Simulation of the difusion and reaction of endogenously produced nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:8137–41.
4. *Lander HM, Sehajpal A, Novogrodsky A.* Nitric oxide signaling: a possible role for G proteins. J Immunol 1993;151:7182–7.
5. *Benzing T, Fleming I, Blaukat A i sur.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor ramiprilat interferes with the sequestration of the B2 kinin receptor within the plasma membrane of native endothelial cells. Circulation1999;99:2034–40.
6. *Rubanyi GM, Vanhoutte PM.* Oxygen-derived free radicals, endothelium and responsiveness of vascular smooth muscle. Am J Physiol 1986;250:H815–H821.
7. *Anderson TJ.* Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999;34(3): 631–8.
8. *Feigl EO.* EDRF: A protective factor? Nature 1988;331:490–1.
9. *Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr.* Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science 1991;251:788–91.

10. *Gimbrone M Jr, Cybulsky MI, Kume N i sur.* Vascular endothelium: An integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 1995;748:122–31.
11. *Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T i sur.* Induction of macrophage VEGF in response to oxydized LDL and VEGF accumulation in human atheroclerotic lesions. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1188–96.
12. *O'Brien K, Akllen M, McDonald T i sur.* Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. J Clin Invest 1993;92:945–51.
13. *Moulton KS, Heller E, Konerding MA i sur.* Angiogenesis inhibitors endostatin of TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 1999;99:1726–32.
14. *Galis Z, Sukhova G, Lark M i sur.* Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994;94:2493–503.
15. *Laufs i sur.* Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors circulation. Circulation 1998;97:1129–35.
16. *Perticone F, Ceravola R, Pujia A i sur.* Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001;104:191–6.
17. *Cai H, Harrison DG.* Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxydant stress. Circ Res 2000;87:840–4.
18. *Halcox, J, Schenke WH, Zalos G i sur.* Prognostic value of coronary vascular endothelial function. Circulation 2002;106:653–8.
19. *Varin R, Mulder P, Tamion F i sur.* Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. Circulation 2000;102:351–8.
20. *Dupuis J, Tardif J, Cernacek P.* Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. Circulation 1999; 99:3227–33.
21. *Vita J, Keaney JF.* Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Circulation 2002;106:640–2.
22. *Drexler H, Hayoz D, Munzel T i sur.* Endothelial function in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1992;69:1596–601.
23. *Ferro JC, Webb D.* Endotheliial dysfunction and hypertension. Drugs 1997;53Suppl 1:30–41.

MJERENJE ARTERIJSKOG TLAKA ŽIVINIM TLAKOMJEROM – VIŠE OD TEHNIKE[#]

ARTERIAL BLOOD PRESSURE MEASUREMENT WITH MERCURY SPHYGMOMANOMETER – MORE THAN A TECHNIQUE

BOJAN JELAKOVIĆ, MARIO LAGANOVIĆ*

Deskriptori: Mjerenje krvnog tlaka – instrumentarij; Sfigmomanometar; Hipertenzija – dijagnostika

Sažetak. Mjerenje arterijskog tlaka živinim tlakomjerom auskultarnom metodom rabi se već više od 100 godina. Rezultati dobiveni ovim načinom mjerenja temelj su gotovo svih zaključaka vezanih uz patogenezu, epidemiologiju i liječenje arterijske hipertenzije. Uočena su međutim određena odstupanja opaženog i očekivanog čemu zasigurno pridonosi vrlo često površan pristup ovoj jednostavnoj metodi. Zbroj malih propusta konačno može rezultirati pogrešnim zaključkom kako u postavljanju dijagnoze tako i u procjeni terapijskog učinka. Ovim kratkim preglednim člankom nastoji se podsjetiti na male napore koje valja učiniti kako bismo povečavši točnost mjerenja, povećali i preciznost rezultata. Krajnji ishod bit će kvalitetnije zbrinjavanje bolesnika s povišenim arterijskim tlakom.

Descriptors: Blood pressure determination – instrumentation; Sphygmomanometers; Hypertension – diagnosis

Summary. Arterial blood pressure has been measured using mercury sphygmomanometer and auscultatory method for more than a hundred years. The results obtained by this measurement method make the basis of almost all conclusions related to pathogenesis, epidemiology and treatment of arterial hypertension. However, some deviations from ordinarily obtained data have been observed but are undoubtedly due to superficial approach to this simple method. A number of lesser faults can together result in an eventually inaccurate conclusion both regarding diagnosis and assessment of therapeutic effects. The aim of this short review article is to remind us of those little efforts needed to be done for improving the exactness of measurement in order to increase the accuracy of results. The ultimate consequence should be better care of patients with high blood pressure.

Liječ Vjesn 2006;128:398–401

Jednostavne se stvari obično u životu posve neopravdano pomalo podcjenjuju. U svakodnevnoj kliničkoj praksi to je često slučaj s mjerenjem arterijskog tlaka (AT). Klasični, klinički način mjerenja živinim manometrom rabi se od konca prošlog stoljeća, od kada ga je tehnički osmislio Riva-Rocci. Nekoliko godina nakon njega Korotkoff je objavio svoju interpretaciju auskultatornih fenomena koja u tek nešto modificiranom obliku i danas prihvaćena u svakodnevnom radu. Rezultati velike većine epidemioloških studija i kliničkih ispitivanja učinaka antihipertenziva temelje se na vrijedno-

* **Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; mr. sc. Mario Laganović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Jelaković, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 1. veljače 2000., prihvaćeno 25. svibnja 2000.

[#] Preuzeto iz Liječ Vjesn 2000;122:183–186.