

SOUHRN

Práce má dvě části. První část byla prováděna v rámci širšího výzkumu kandidátních genů v etiologii arteriální hypertenze zvláště v systému renin angiotensin aldosteron se zaměřením na aldosteron syntázu a vliv jejího polymorfismu na krevní tlak, humorální parametry a srdeční hypertrofii.

Druhá část se zabývá hodnocením preklinických stadií aterosklerózy u hypertoniků, kteří neměli žádná jiná rizika vzniku aterosklerózy kromě hypertenze. Hodnotili jsme endoteliální dysfunkci a hladiny cytoadhesivních molekul jako markerů časného poškození cévní stěny u pacientů a jejich reakci na léčbu.

Důvodem dvou témat byla změna laboratorních metod na klinice a společným jmenovatelem byl systém renin angiotensin aldosteron a výzkum hypertenze a rozvoje aterosklerózy v iniciálních stádiích jako dvou nejrozšířenějších kardiovaskulárních chorob.

Část I. Polymorfismus aldosteron syntázy (CYP11B2) -344 T/C ve vztahu k arteriální hypertenzi a hypertrofii levé komory srdeční

Úvod: Aldosteron je klíčovým efektozem systému renin angiotensin aldosteron RAAS. Je syntetizován v nadledvinách v zona glomerulosa a váže se na specifické mineralokortikoidní receptory v epiteliálních tkáních – v distálním tubulu ledvin a v colon, kde reguluje hospodaření se sodíkem a vodou. Aldosteron má efekt i na kardiovaskulární aparát, mineralokortikoidní receptor byl popsán v kardiomyocytech, fibroblastech, buňkách hladkých svalů stěny cévní a v monocytech – makrofázích. Byla také popsána lokální produkce aldosteronu v myokardu i cévní stěně. Nadprodukce aldosteronu vede k hypertrofii myokardu, perivaskulárnímu zánětu a k fibróze myokardu. Aldosteron také zvyšuje aktivitu sympatického systému tím, že snižuje zpětné vychytávání noradrenalinu na nervových zakončeních. V rozsáhlých randomizovaných studiích u pacientů se srdečním selháním přidání inhibitorů mineralokortikoidních receptorů k optimální léčbě srdečního selhání výrazně snižovalo mortalitu. Inhibice systému renin angiotensin aldosteron vede k zlepšení endoteliální funkce a regresi hypertrofie a fibrotizace myokardu. Enzymem, který určuje rychlost syntézy aldosteronu je aldosteron syntáza CYP11B2. V oblasti jejího promotoru, kam se váže steroidogenním faktor -1, byl popsán polymorfismus T/C.

Design a metody: Zjišťovali jsme, zda tento polymorfismus může ovlivnit hmotnost levé komory a humorální parametry, zvláště plasmatické hladiny reninu a aldosteronu na velmi konzistentním souboru mladých zdravých mužů n=113. Dále jsme zjišťovali vztah genotypu T-344C CYP11B2 k arteriální hypertenzi na souboru, léčených hypertoniků n= 139 s kontrolovanou hypertenzí, pacientů s rezistentní hypertenzí n= 74 a zdravých kontrol středního věku n= 156. Genotyp jsme stanovovali metodou RFLP (restriction fragment length polymorphism). Kardiální parametry byly hodnoceny echokardiograficky.

Výsledky: U mladých zdravých dobrovolníků jsme zjistili signifikantně vyšší hodnoty plasmatické reninové aktivity u nositelů alely TT (2.7 +/- 1.7 vs 1.8 +/- 1.0 vs 1.8 +/- 1.1 ng/ml/h, p < 0.01, hodnoty pro TT, TC, CC). Poté, co jsme rozdělili probandy podle mediánu plasmatické reninové aktivity na ty s nízkým a vyšším reninem, jsme zjistili, že držitelé genotypu TT v přítomnosti vyšší reninové aktivity mají statisticky významně vyšší index hmotnosti levé komory (95 +/- 17 vs 84 +/- 16 vs 81 +/- 15 g/m², p < 0.05 hodnoty pro TT, TC, CC).

11

U pacientů s arteriální hypertenzí jsme demonstrovali signifikantní rozdíl v četnosti alel oproti zdravým kontrolám. Genotyp CC se vyskytuje častěji u normotenzních kontrol p<0,01, zatímco alela T se vyskytuje častěji u pacientů s arteriální hypertenzí p<0,05.

Závěr: Genotyp TT -344 T/C polymorfismu aldosteron syntázy (CYP11B2) je asociován s arteriální hypertenzí a hypertrofií levé komory srdeční.

Část II. Endoteliální dysfunkce u nekomplikované arteriální hypertenze a vliv léčby inhibitory ACE

Úvod: Endotel je prakticky všeprostupujícím orgánem v lidském těle a jeho poškození vede k vaskulárnímu postižení s následnými změnami cílových orgánů. Rizikové faktory aterosklerózy jako kouření, hypertenze, dyslipidemie a hyperglykémie způsobují dysfunkci endotelu. U pacientů s arteriální hypertenzí je endoteliální dysfunkce charakterizována

poruchou na endotelu závislé vazorelaxace, zvýšenou adhezivitou a permeabilitou endoteliálních buněk. Při poškození endotelu dochází k expresi cytoadhesivních molekul a cytokínů a následné migraci zánětlivých buněk do cévní stěny. Cytoadhesivní buňky jsou z povrchu endotelií odlučovány do krevního toku, kde mohou sloužit, jako marker dysfunkce endotelu.

Design a metody: Zjišťovali jsme pomocí laboratorních markerů stupeň endoteliální dysfunkce u hypertoniků $n=22$ bez jakýchkoli projevů orgánového postižení a bez dalších aterogenních faktorů oproti zdravým kontrolním jedincům $n=22$. Sledovali jsme hladiny cirkulujících adhesivních molekul, von Willebrandova faktoru (vWf), endothelinu a koagulačních parametrů.

Pak jsme zjišťovali, zda 3 měsíční léčba inhibítorem ACE (po předchozím vysazení antihypertenzní léčby na 3 týdny) povede ke zlepšení endoteliální funkce a k poklesu hladin cirkulujících cytoadhesivních molekul v plasmě.

Výsledky: Potvrdili jsme známky endoteliální dysfunkce u nekomplikované esenciální arteriální hypertenze, ještě bez projevů orgánového postižení, s vyššími hladinami ICAM-1 (238 vs 208 ng/ml, $P = 0.02$), vWf (119 vs 105 IU/dl, $P < 0.05$) and endothelinu-1 (5.76 vs 5.14 fmol/ml, $P < 0.05$), ve srovnání se zdravými kontrolami. Po léčbě inhibitory ACE došlo k významnému poklesu plasmatického endothelinu-1 (5.76 vs 5.28 fmol/ml, $P < 0.01$).

V ostatních parametrech jsme zaznamenali příznivý trend bez statistické významnosti.

Závěr: Systém renin angiotensin aldosteron je klíčovým mechanismem podílejícím se na endoteliální dysfunkci již časných stádiích nekomplikované hypertenze bez orgánových postižení. Blokáda systému renin angiotensin aldosteron je příznivá již na počátku onemocnění než dojde k poškození cévní stěny a orgánovým komplikacím.