

MJESTO I ULOGA ENDOTELA U HIPERTENZIJ 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 atezijskih 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 square 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 amino acid L-arginine as a result of enzyme activity: endothelial NO synthetase (eNOS). Interleukins also can increase production of NO. NO has also antiinflammatory effects, 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. Activated macrophages get in contact with oxidized LDL particles already inside the vascular wall, producing foam cells. That is the very beginning 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 trombotičke 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 aminoskislone 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 A₂). Najjači endotelni čimbenik konstrikcije je endotelin 1 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-κ (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 molekula¹³ 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 isprepleću 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, Zawadzki 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 diffusion 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. *Circulation* 1999;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 oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic 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 oxidant 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. Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs* 1997;53Suppl 1:30–41.