

Związek pomiędzy hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym

prof. dr hab. Barbara Cybulska

Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa



Dobrze znane są związki nadciśnienia tętniczego z aterogenną dyslipidemią, którą charakteryzuje hipertrójglicerydemia i małe stężenie cholesterolu HDL. Wszystkie te trzy zaburzenia są bowiem elementami zespołu metabolicznego. Mniej natomiast wiadomo o związkach nadciśnienia z hipercholesterolemią. Tego problemu dotyczy komentowana praca, w której Autorzy obserwowali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL i skurczowym ciśnieniem krwi oraz odwrotną pomiędzy stężeniem cholesterolu HDL i skurczowym ciśnieniem krwi u chorych na cukrzycę typu 2.

W dyskusji Autorzy, z konieczności w sposób zwięzły, odnieśli się do związków patogenetycznych pomiędzy hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym. W tej sytuacji warto poświęcić temu zagadnieniu nieco więcej uwagi. Jest to uzasadnione synergistycznym działaniem hipercholesterolemii i nadciśnienia w zwiększaniu ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Zarówno hipercholesterolemia, jak i nadciśnienie powodują dysfunkcję śródbłonna i w konsekwencji rozwój miażdżycy.

W związkach pomiędzy obu tymi stanami patologicznymi pośredniczą receptory typu 1 (AT1) dla angiotensyny II i angiotensyna II.

Lipoproteiny LDL nasilają ekspresję receptorów AT1 na komórkach mięśni gładkich tętnicy w hodowlach [1]. W tkance aorty królików z hipercholesterolemią, indukowaną przez dietę, obserwowano 5-krotny wzrost ekspresji receptorów dla angiotensyny II. Dotyczyło to wyłącznie receptorów AT1 [2]. Aby określić czynnościowe znaczenie tego faktu, w pracy oceniono odpowiedź skurczową pierścieni aorty zmienionej miażdżycowo na angiotensynę II. Wykazano, że odpowiedź ta jest znacznie zwiększona w porównaniu z odpowiedzią kontrolnych pierścieni aorty.

Wzrost ekspresji receptorów dla angiotensyny II, tym razem obu typów, tj. receptorów AT1 w błonie środkowej (mięśniowej) aorty i AT2 w jej przydanie, stwierdzono również u małp *Cynomolgus* z hipercho-

lesterolemią indukowaną dietą [3]. Nasilenie ekspresji receptorów AT1 występuje także u ludzi z hipercholesterolemią [4]. Wiadomo, że zwiększona gęstość receptorów AT1 łączy się z nasiloną odpowiedzią hemodynamiczną na angiotensynę II [4]. Hormon ten nasila wychwytywanie i akumulację LDL w komórkach oraz ich oksydację [5].

Z drugiej strony stwierdzono w badaniach *in vitro* i *in vivo*, że statyny zmniejszają nasiloną ekspresję receptorów AT1 w komórkach mięśni gładkich ściany naczyń [1, 6]. Ponadto leki te (fluwastatyna) u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią zmniejszają wrażliwość na hipertensyjne działanie angiotensyny II, co wykazano, oceniając różnicę wskaźnika dożylną infuzji angiotensyny II (ng/kg/min), w celu wywołania wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego o 20 mmHg, pomiędzy leczonymi przez 4 mies. fluwastatyną (80 mg/dzień) lub przyjmującymi placebo [6]. Wzrost tego wskaźnika o 1,28 ng/kg/min w grupie zażywających fluwastatynę łączył się ze spadkiem wrażliwości na hipertensyjne działanie angiotensyny II o 26%. Stężenie cholesterolu LDL po 4 tygodniach przyjmowania placebo wynosiło $6,3 \pm 1,4$ mmol/l. Natomiast w wyniku stosowania fluwastatyny obserwowano spadek stężenia tego lipidu średnio o $1,7 \pm 0,7$ mmol/l. Autorzy badania napisali w dyskusji: *Obserwowaliśmy tylko częściowy powrót prawidłowej wrażliwości na angiotensynę II. Większa redukcja cholesterolu LDL mogłaby znormalizować wrażliwość na angiotensynę II.* Oznacza to, że badacze ci wiążą swoje odkrycie, tj. spadek wrażliwości na hipotensyjne działanie angiotensyny w wyniku leczenia fluwastatyną, z obniżającym stężenie cholesterolu LDL działaniem tego leku. Opinię tę potwierdza również ostatnie zdanie streszczenia: *Odkrycia te wykazują, że stężenia cholesterolu LDL bezpośrednio wpływają na wrażliwość na angiotensynę II.*

W świetle tej pracy trudno odnieść się do sprzecznych z nią wyników wcześniejszego badania innych autorów [8]. W badaniu tym obserwowano wzrost wrażliwości tętnicy ramiennej na wlew angiotensyny II (zwiększenie odpowiedzi skurczowej) u leczonych przez 6 mies. statyną, w wyniku którego wystąpił spadek stężenia cholesterolu. W dyskusji wyników

Autorzy podnoszą różnice metodyczne pomiędzy swoją pracą a pracami innych autorów.

Nadmierna ekspresja receptorów AT1 dla angiotensyny II, wywołana przez hipercholesterolemię, łączy się z wieloma niekorzystnymi następstwami dla układu sercowo-naczyniowego. Należą do nich: stres oksydacyjny (generacja aktywnych form tlenu w komórkach ściany naczyniowej), dysfunkcja śródbłonna, skurcz tętnic, stymulacja układu sympatycznego, sekrecja aldosteronu, reabsorpcja sodu w nerkach, wydzielanie wazopresyny, hipertrofia kardiomiocytów i komórek mięśni gładkich tętnic [6]. W związku z tym szczególne znaczenie w hamowaniu patofizjologicznych następstw aktywacji receptorów AT1 przez angiotensynę II u chorych z nadciśnieniem tętniczym mają blokery tych receptorów. Konsekwencją zahamowania ekspresji receptorów AT1 jest zmniejszenie stresu oksydacyjnego, a tym samym rozpadu tlenku azotu (NO). Wiadomo również, że blokery receptorów AT1 zwiększają produkcję NO. Wykazano, że sartany mają korzystny wpływ na dysfunkcję śródbłonna i rozwój miażdżycy oraz hipertrofię mięśnia serca [6].

Niedawno okazało się, że kandesartan (16 mg/dzień przez 6 tygodni) poprawia przepływ krwi przez tętnicę ramieniową u pacjentów z hipercholesterolemią, bez wpływu na ciśnienie krwi i stężenie cholesterolu [9]. Ponadto obserwowano redukcję stężeń białka przyciągającego monocyty (MCP-1) oraz wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1). Oba białka są produkowane przez uszkodzony śródbłonek. Wyniki tej pracy sugerują, że blokada receptorów AT1 łączy się z poprawą funkcji śródbłonna w hipercholesterolemii.

W większości badań klinicznych nie wykazano obniżającego stężenia cholesterolu działania blokerów receptorów AT1 [10–12]. W kilku pracach obserwowano jednak spadek stężenia tego lipidu u pacjentów z nadciśnieniem pod wpływem leczenia sartanem [13, 14]. Ostatnio opublikowano pracę, w której zaobserwowano, że selektywny bloker receptora AT1 – omelsartan – zmniejszył stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu nie-HDL u szczurów z nadciśnieniem indukowanym wlewem angiotensyny II [15]. Natomiast bloker receptora AT2, pod kryptonimem PD 123319, wywołał efekt odwrotny, tzn. wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu nie-HDL. Według Autorów wyniki te sugerują, że oba receptory angiotensyny II wykazują przeciwne działanie na stężenie cholesterolu we krwi, tj. nasiloną ekspresję receptora AT1 łączy się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu, a receptora AT2 – z jego zmniejszeniem.

Wszystkie wyżej opisane obserwacje pomagają wyjaśnić powiązania pomiędzy hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym. W związku pomiędzy obu patologiami pośredniczy stymulacja receptorów AT1, produkcja reaktywnych form tlenu i dysfunkcja śródbłonna. Te wszystkie nieprawidłowości są odwracalne – pod wpływem działania statyn i sartanów.

Być może przyszłość w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią, której towarzyszy nadciśnienie tętnicze, to terapia skojarzona statyną i sartanem. Ostatnio ogłoszono wyniki badania EPAS (*Endothelial Protection, AT1 blockade and Cholesterol-Dependent Oxidative Stress*), w którym oceniono wpływ 4-tygodniowej monoterapii statyną (prawastatyna 40 mg/dzień) lub sartanem (irbesartan 150 mg/dzień), bądź terapii skojarzonej obu lekami na funkcję śródbłonna u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [16]. Zarówno monoterapia, jak i terapia skojarzona poprawiła, w porównaniu z grupą kontrolną nieprzyjmującą leków, oceniane parametry czynności śródbłonna. Efekt terapii skojarzonej był większy, chociaż nie znamienne. Spostrzeżenie to jest obiecujące, jednak większa korzyść kliniczna, wynikająca ewentualnie z leczenia skojarzonego statyną i sartanem w porównaniu z monoterapią, wymaga udowodnienia w badaniach klinicznych z randomizacją.

Piśmiennictwo

1. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-8.
2. Yang BC, Phillips MI, Mohuczy D, et al. Increased angiotensin II type 1 receptor expression in hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1433-9.
3. Song K, Shiota N, Takai S, et al. Induction of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptors in the atherosclerotic aorta of high-cholesterol fed Cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis* 1998; 138: 171-82.
4. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research? *J Hypertens Suppl* 1994; 12: S1-5.
5. Keidar S, Kaplan M, Aviram M. Angiotensin II-modified LDL is taken up by macrophages via the scavenger receptor, leading to cellular cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 97-105.
6. Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation* 2004; 110: 1013-20.
7. van der Linde NA, Sijbrands EJ, Boomsma F, et al. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity. A randomized trial with fluvastatin. *Hypertension* 2006; 47: 1125-30.

8. Sim JS, Dick JB, Struthers AD. Statin therapy increases vascular sensitivity to angiotensin II in hypercholesterolaemic patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 109-13.
9. Wassmann S, Hilgers S, Laufs U, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1208-12.
10. Nashar K, Nguyen JP, Jesri A, et al. Angiotensin receptor blockade improves arterial distensibility and reduces exercise-induced pressor responses in obese hypertensive patients with the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2004; 17: 477-82.
11. Kristianson K, Fyhrquist F, Devereux RB, et al. An analysis of cholesterol control and statin use in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Clin Ther* 2003; 25: 1186-99.
12. Rajagopalan S, Brook R, Mehta RH, et al. Effect of losartan in aging-related endothelial impairment. *Am J Cardiol* 2002; 89: 562-6.
13. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, et al. RENAAL Study. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1402-7.
14. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2004; 26: 1228-36.
15. Hirano T, Ran J, Adachi M. Opposing actions of angiotensin II type 1 and type 2 receptors on plasma cholesterol levels in rats. *J Hypertens* 2006; 24: 103-8.
16. Morawietz H, Erbs S, Holtz J, et al. Endothelial Protection, AT1 blockade and Cholesterol-Dependent Oxidative Stress: the EPAS trial. *Circulation* 2006, 114 (suppl. I): I296-I301.