

Mechanismy vývinu hypertenze závislé na soli

Vysoký krevní tlak (hypertenze) závislý na soli patří mezi nejčastější rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. U většiny případů zůstává příčina hypertenze neznámá. Podle odhadů však významný podíl jejího výskytu vzniká v důsledku nadbytečné produkce mineralokortikoidů, především aldosteronu. Mineralokortikoidy jsou steroidní hormony zvyšující zadržování (retenci) sodíku pomocí regulace aktivity sodíkových kanálů v epitelu ledvinných (renálních) tubulů. Byly odhaleny konkrétní mutace genů podmiňující vzácné formy na soli závislé hypertenze, např. Liddleův syndrom. Mechanismy způsobující citlivost k soli u těchto a dalších forem hypertenze závislé na soli se nyní intenzivně zkoumají. V tomto krátkém přehledovém článku se pokusíme odpovědět na otázky týkající se možných způsobů vzniku onemocnění a jejich významu pro terapii, popíšeme všeobecně přijímanou teorii vzniku vysokého krevního tlaku závislého na soli a představíme novou alternativní teorii.

Při studiu hemodynamických poruch (hemodynamika se zabývá popisem oběhu krve na základě fyzikálních principů) způsobujících hypertenzi závislou na soli v přítomnosti zvýšených hladin mineralokortikoidů se setkáváme s některými kontroverzními otázkami. Hlavní faktory, které určují arteriální tlak, jsou srdeční výdej (CO – cardiac output, množství krve vypuzené ze srdce za určitý čas) a systémová vaskulární rezistence (SVR, tedy rezistence, která musí být překonána k zajištění toku krve v těle). Hlavní kontroverze spočívá v tom, zda zvýšený příjem soli při vyšších hladinách mineralokortikoidů vyvolá vysoký tlak abnormálním zvýšením CO (CO teorie) nebo abnormální SVR (SVR teorie), případně kombinací obou. Následující text je zaměřen na kontroverzi týkající se hemodynamických abnormalit vyvolávajících hypertenzi a nezabývá se hemodynamickými změnami, které nastanou po zvýšení krevního tlaku.

Teorie srdečního výdeje

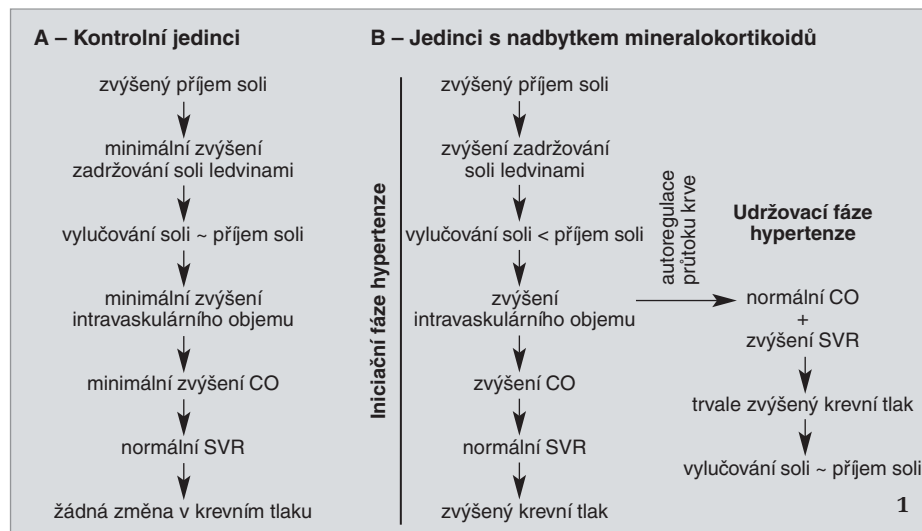
Tato všeobecně přijímaná teorie předpokládá, že zvýšený příjem soli při vyšších hladinách mineralokortikoidů vyvolá hypertenzi tím, že abnormálně zvýší srdeční výdej v důsledku zvýšené retence soli a vyššího krevního objemu. Tuto CO teorii (známou též jako Guytonova teorie objemové zátěže) znázorňuje obr. 1. Jednoznačně stanovuje, že systémová vaskulární rezistence má normální hodnoty během vzniku hypertenze a stoupá až po počátečním vzestupu srdečního výdeje a krevního tlaku. Teorie předpokládá, že se vaskulární rezistence stane abnormální až následně pomocí autoregulace, která vrátí CO k normálu a způsobí zvýšení SVR, čímž umožní trvanlivou hypertenzi. Jak ukazuje levá část (A) na obr. 1, podle CO teorie u zdravých jedinců příjem většího množství soli hypertenzi nezpůsobí, protože se věří, že sůl rychle vyloučí, a tak u nich nedojde k retenci sodíku a zvýšení CO. Musíme poznamenat,

neexistují důkazy, že zdravý člověk (nebo zvíře) vylučuje sůl rychleji než jedinec se zvýšenými hladinami mineralokortikoidů, pokud požíli stejné množství soli.

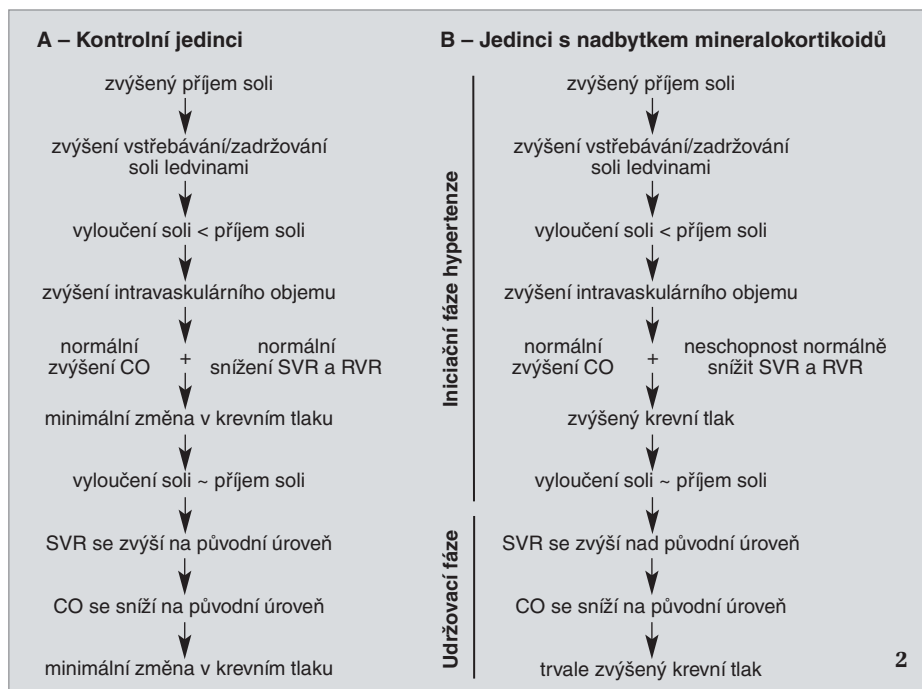
Teorie systémové vaskulární rezistence
Na Oddělení genetiky modelových onemocnění Fyziologického ústavu AV ČR, v. v. i., jsme ve spolupráci s prof. Theodorem Kurtzem z Kalifornské univerzity v San Francisku navrhli novou alternativní SVR teorii (také vazodysfunkční teorie, Kurtz a kol. 2015). Předpokládá, že po zvýšení příjmu soli u jedinců s vysokými hladinami mineralokortikoidů bude systémová a renální vaskulární rezistence (RVR, síla, která působí proti proudu krve ledvinami) vyšší než u kontrolních jedinců, zatímco retence soli a vzestup CO nebudou vyšší než zvýšená retence soli a vzestup CO, které nastávají u zdravých jedinců po zvýšeném příjmu soli. Na rozdíl od převládající CO teorie podle SVR teorie u normálních jedinců zvýšený příjem soli zpočátku způsobí podstatné zvýšení CO (obr. 2A), ale krevní tlak nestoupá, neboť u zdravých jedinců se účinně rozšiřují cévy (vazodilatace) a sníží SVR. Tato teorie dále předpokládá, že u jedinců s vyššími hladinami mineralokortikoidů (obr. 2B) příjem soli vyvolá podobný vzestup srdečního výdeje jako u kontrolních, avšak k vazodilataci a následnému snížení SVR u nich nedochází. K abnormální SVR navíc přispívá abnormální RVR. To je důležité, protože zvýšená reakce RVR na zvýšený příjem soli by vysvětlila, proč sůl vyvolaná hypertenze nezpůsobí tlakovou natriurézu (vyloučení sodíkových iontů močí) a negativní bilanci sodíku, čímž by se vznik vysokého krevního tlaku zabránilo.

Molekulární mechanismy podmiňující abnormální vazodilatační odpověď k soli

Jak již bylo zmíněno, podařilo se popsat genetické mutace, které vyvolávají vzácné formy hypertenze závislé na soli jako např. Liddleův syndrom také nazývaný pseudohyperaldosteronismus (Hansson a kol. 1995). U většiny těchto syndromů podmíněných změnou v jednom genu jsou za zvýšenou citlivostí k soli odpovědné mutace spojené se zvýšenou aktivitou epitelálních sodíkových kanálů – ENaC kanálů (z anglického Epithelial Na Channels),



1 Teorie úlohy srdečního výdeje (CO) při vzniku hypertenze závislé na soli a mineralokortikoidech. Podle této teorie (B) zvýšený příjem soli vyvolá zvýšenou retenci soli, vyšší intravaskulární objem krve, který vede ke zvýšenému srdečnímu výdeji. Teorie předpokládá, že systémová vaskulární rezistence (SVR) je normální během vzniku vysokého krevního tlaku, a tedy, že abnormality SVR vyvolané solí se nepodílejí na iniciaci hypertenze. Úroveň SVR se stane abnormální až po zvýšení krevního tlaku, kdy nárůst CO vyvolá autoregulaci. Podle této teorie se u jedinců rezistentních k soli (A) nezvyší retence soli, protože ji rychle vyloučí, a tedy nedojde ke zvýšení intravaskulárního objemu a srdečního výdeje. Rovněž SVR zůstává nezměněna a tlak zůstává normální.



2 Teorie úlohy systémové vaskulární rezistence (SVR) při vzniku hypertenze závislé na soli a mineralokortikoidech. Podle této teorie (B) zvýšený příjem soli je spojen se zvýšenou retencí soli a přechodným zvýšením srdečního výdeje (CO) a současně s neschopností reagovat rozšířením cév a snížit systémovou vaskulární rezistenci včetně renální vaskulární rezistence (RVR). Zvýšený krevní tlak vede ke zvýšenému vylučování soli, avšak toto vyloučení sodíkových iontů močí (tlaková natriuréza) není dostatečné, aby vylučování soli bylo rovno jejímu příjmu, protože u jedinců citlivých k soli je tlaková natriuréza limitovaná abnormální (nesníženou) RVR, takže krevní tlak zůstává dále zvýšený. Pravá část obr. (B) také ukazuje, že po iniciaci hypertenze dojde ke snížení CO na původní úroveň a ke zvýšení SVR nad původní úroveň. Zvýšená SVR pak udržuje krevní tlak na zvýšené úrovni.

U zdravých jedinců (A) zvýšený příjem soli vyvolá zvýšenou retenci soli a přechodné zvýšení CO, ale nevede ke vzniku hypertenze, protože potenciální účinky zvýšeného CO na krevní tlak jsou kompenzovány snížením SVR. Současný pokles RVR přispívá ke snížení tlaku, protože při poklesu RVR dochází ke zvýšenému vylučování soli ledvinami, až se dosáhne rovnováhy mezi příjmem a výdejem soli. SVR následně stoupá a CO klesá na původní úroveň, takže nedojde ke zvýšení krevního tlaku. Mechanismy, které vedou ke změnám v CO a SVR po vzniku hypertenze, nejsou zcela objasněny a mohou kromě autoregulace zahrnovat řadu dalších faktorů. Všechny orig.: M. Pravenec a T. Kurtz

nacházejících se v distálních tubulech ledvin citlivých k účinkům aldosteronu. Tyto kanály jsou exprimované nejen v renálních tubulech, ale i v dalších tkáních včetně mozku a cév. Existuje řada důkazů, že změněná aktivita ENaC v mozku nebo

cévách může zvýšit sympatickou nervovou aktivitu, ovlivnit vaskulární rezistenci a snížit normální vazodilatační odpověď na vyšší příjem soli. Bylo např. zjištěno, že zvýšená aktivita ENaC v endotelu (vrstvě buněk vystylající vnitřní povrch cév) může snižovat aktivitu oxidu dusnatého v rezistentních arteriích (Kusche-Vihrog a kol. 2014). Protože oxid dusnatý má vazodilatační účinky na hladké svaly cév, zvýšená aktivita ENaC způsobí SVR. Zvýšená aktivita ENaC v cévách může vyvolat hypertenzi (závislou na soli) snížením schopnosti krevních cév normálně se rozšiřovat, a tak snižovat vaskulární rezistenci v odpověď na vyšší příjem soli.

Nevyřešené kontroverze

Proč dosud nebyla vyřešena kontroverze ohledně hemodynamických abnormalit vedoucích ke vzniku hypertenze závislé na mineralokortikoidech a soli? Hlavní důvod spočívá ve skutečnosti, že všechny mně známé předchozí studie překvapivě postrádaly odpovídající kontroly – tedy k soli rezistentní jedince s normálním tlakem (např. z nejnovějších Obst a kol. 2004 či May 2006). Žádná z prací neporovnála změny v CO a SVR, které se dějí v organismu během podávání soli a mineralokortikoidů oproti podávání soli jedincům, kteří nedostávali mineralokortikoidy. Bez srovnání se zdravými kontrolními jedinci tyto studie nemohly zjistit, zda retence soli vyvolaná společným podáním vyšších dávek soli a mineralokortikoidů způsobuje abnormální nebo normální změny v CO či SVR, tedy změny rozdílné od těch pozorovaných u kontrolních osob (zvířat), kterým byly podány vyšší dávky soli, ale bez mineralokortikoidů. A nemohly tak odhalit, že normální hemodynamická odpověď na vyšší příjem soli zahrnuje podstatné zvýšení retence soli a CO spolu s významným snížením SVR, čímž jsou limitovány případné účinky zvýšeného CO na krevní tlak. Ve skutečnosti nebylo nikdy prokázáno, že jedinci s normálním tlakem rezistentní k soli vylučují sůl rychleji než jedinci citliví k soli, a to ať v přítomnosti,

či nepřítomnosti zvýšených hladin mineralokortikoidů. U normálních, k soli rezistentních experimentálních zvířat a také u lidí vyvolá zvýšený příjem soli podstatné zvýšení retence soli, krevního objemu a CO, podobně jako u jedinců citlivých k soli. Důvodem, proč zvýšený příjem soli nevede ke zvýšení krevního tlaku u normálních jedinců, není jejich schopnost vyloučit sůl efektivněji oproti jedincům citlivým k soli. Publikovaná data ukázala, že zadržování soli u citlivých jedinců není vyšší (jde např. o studie Heer a kol. 2000 a 2009, Damgaard a kol. 2002 a 2006).

Podobná kontroverze jako u hemodynamických mechanismů, kterými mineralokortikoidy umožní vznik vysokého tlaku závislého na soli, se týká hemodynamických mechanismů, jimiž ENaC blokátory snižují nebo vyléčí hypertenzi závislou na soli a mineralokortikoidech. Dosud není jednoznačně známo, zda tyto léky zmírňují hypertenzi tím, že zabrání zvýšené retenci soli a vzestupu CO, nebo obnovením normální schopnosti vazodilatace a redukce SVR, případně oběma mechanismy.

Závěrem

V článku jsme představili novou alternativní teorii vzniku vysokého krevního tlaku závislého na soli a mineralokortikoidech, tzv. SVR teorii neboli vazodysfunkční teorii. Následné studie budou analyzovat mechanismy, které podmiňují hemodynamické poruchy, tj. neschopnost rozšiřovat cévy a snížit systémovou vaskulární rezistenci po podání soli. Tyto studie rovněž zjistí, zda blokátory epiteliálních sodíkových kanálů snižují nebo normalizují hypertenzi závislou na soli prostřednictvím jejich účinků buď na srdeční výdej, nebo systémovou vaskulární rezistenci, případně na oba faktory. Pochopení mechanismů zvýšené citlivosti k soli u této formy sekundární hypertenze by vedlo k racionálnější terapii. Např. blokátory ENaC, které se používají k léčbě hyperaldosteronismu (zvýšené produkce aldosteronu), nejen snižují zpětné vstřebávání sodíku v renálních tubulech, ale současně brání vylučování draslíku, což může vést k hyperkalémii, neboli zvýšené hladině draslíku v krvi a srdečním arytmiím. Je možné, že léky snižující aktivitu ENaC zabraňují vzniku hypertenze nikoli prostřednictvím účinků na renální tubuly, ale účinky na vaskulární rezistenci. Pokud by tato hypotéza byla pravdivá, bylo by možné vyvinout bezpečnější látky, které by působily mimo ledvinové tubuly, čímž by se snížilo riziko nebezpečné původní hyperkalémie. Potvrzení nové hypotézy by také ovlivnilo interpretaci genetických, imunologických a dalších studií zabývajících se vznikem hypertenze závislé na soli.

Použitá literatura uvedena na webu Živy.

Poznámka redakce:

Michal Pravenec získal za výsledky práce o hypertenzi v r. 2015 Akademickou prémii – *Praemium Academiae*, vysoké ocenění udělované Akademií věd ČR jako finanční a morální podporu vynikajícím vědeckým osobnostem, které jsou nositeli výzkumu na špičkové mezinárodní úrovni (viz také Živa 2015, 4: LXXX).